

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xenetix 300 (300 mg Jod/ml) - Parenterale Röntgenkontrastmittellösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Injektionslösung	20 ml	50 ml	75 ml
<u>Aktive Inhaltsstoffe:</u>			
Iobitridol (INN)	13,16 g	32,90 g	49,36 g
Jodgehalt	6,00 g	15,00 g	22,50 g
Injektionslösung	100 ml	200 ml	500 ml
<u>Aktive Inhaltsstoffe:</u>			
Iobitridol (INN)	65,81 g	131,60 g	329,00 g
Jodgehalt	30,00 g	60,00 g	150,00 g

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Natrium (bis zu 3,5 mg pro 100 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung

Osmolalität bei 37°C: 695 mOsm/kg H₂O

Viskosität bei 37°C: 6 mPa.s

pH-Wert: 7,3

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Xenetix 300 kann bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen für folgende Untersuchungen eingesetzt werden:

- intravenöse Urographie
- Schädel- und Ganzkörper-Computertomographie
- intravenöse digitale Subtraktionsangiographie.
- Arteriographie
- Angiokardiographie
- Arthrographie
- Hysterosalpingographie

Bei Erwachsenen:

- intravenöse Verabreichung für die kontrastverstärkte spektrale Mammographie bei erwachsenen Frauen, um bekannte oder verdächtige Läsionen der Brust zu erkennen, als Alternative zu MRT bei Kontraindikation oder Schwierigkeiten beim Zugang zu dieser Untersuchung.

Für die Indikationen Arthrographie und Hysterosalpingographie liegen keine Studien an Kindern vor.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist der Art der Untersuchung, der zu untersuchenden Körperregion sowie dem Körpergewicht und der Nierenfunktion des Patienten anzupassen. Dies gilt besonders für die Anwendung bei Kindern.

Die folgenden Dosierungsempfehlungen beruhen auf den allgemeinen Erfahrungen mit nichtionischen Kontrastmitteln sowie auf den mit Xenetix durchgeführten klinischen Studien.

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Anwendungsgebiet	mittlere Dosierung	Gesamtvolumen ml (min/max)
Urographie mit		
• i.v. Bolus-Injektion	1,2 ml/kg KG	50 – 100 ml
• i.v. Infusion	1,6 ml/kg KG	100 ml
Computertomographie		
• des Schädels	1,4 ml/kg KG	20 – 100 ml
• Ganzkörper-CT	1,9 ml/kg KG	20 – 150 ml
Intravenöse digitale Subtraktionsangiographie	1,7 ml/kg KG	40 – 270 ml
Arteriographie		
• zerebrale Arteriographie	1,8 ml/kg KG	45 – 210 ml
• der unteren Extremitäten	2,8 ml/kg KG	85 – 300 ml
Angiokardiographie	1,1 ml/kg KG	70 – 125 ml
Arthrographie	5 – 20 ml	entsprechend dem zu untersuchenden Gelenk an das Uterusvolumen angepasst
Hysterosalpingographie	5 – 20 ml	
Intravenöse Verabreichung für die kontrastverstärkte spektrale Mammographie bei erwachsenen Frauen	1,5 ml/kg KG	50 – 150 ml

Art der Anwendung

Zur intravasalen bzw. intraartikulären Anwendung.

Zur Instillation in Körperhöhlen.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Iobitridol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Frühere sofortige schwere Reaktionen oder verspätete Hautreaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) nach der Injektion von Xenetix.
- manifeste Hyperthyreose
- Hysterosalpingographie bei Schwangerschaft.

Xenetix darf für die Myelographie nicht eingesetzt werden, da hierzu noch keine Untersuchungen vorliegen.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unabhängig von der Anwendungsweise und der Dosis besteht ein Allergierisiko.

Das Unverträglichkeitsrisiko ist nicht eindeutig, wenn es sich um Spezialitäten handelt, die für die Darstellung von Körperhöhlen lokal verabreicht werden:

- a) Die Verabreichung über bestimmte Wege (artikulär, biliär, intrathekal, intrauterin...) bringt eine nicht unerhebliche systemische Passage mit sich: es können systemische Auswirkungen beobachtet werden.
- b) Die Verabreichung per os oder rektal führt normalerweise zu einer sehr begrenzten systemischen Verteilung; wenn die Schleimhaut des Verdauungstraktes intakt ist, findet man im Harn höchstens 5% der verabreichten Dosis wieder, der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden. Bei Schädigung der Schleimhaut ist die Aufnahme jedoch erhöht; bei Perforation ist sie schnell und vollständig mit Übergang in die Peritonealhöhle, das Arzneimittel wird über den Harn ausgeschieden. Das eventuelle Auftreten dosisabhängiger systemischer Auswirkungen ist daher vom Zustand der Schleimhaut des Verdauungstraktes abhängig.
- c) Der immunallergische Mechanismus ist jedoch nicht dosisabhängig und kann immer beobachtet werden, unabhängig von der Art der Verabreichung.

Daher sind, was Häufigkeit und Intensität der Nebenwirkungen betrifft, folgende Produkte zu unterscheiden:

- vaskulär und über bestimmte lokale Wege verabreichte Spezialitäten
- digestiv verabreichte und im Normalzustand wenig aufgenommene Spezialitäten

4.4.1. Allgemeine Hinweise für alle jodhaltigen Kontrastmittel

4.4.1.1 Warnhinweise

Alle jodhaltigen Kontrastmittel können geringfügige oder schwerwiegende, ja sogar lebensbedrohende Reaktionen auslösen. Diese Reaktionen können sofort (nach weniger als 60 Minuten) oder verspätet (bis zu 7 Tagen) auftreten. Sie sind häufig unvorhersehbar.

Das Risiko einer schwerwiegenden Reaktion setzt voraus, dass die zu einer Notfall-Reanimation notwendigen Mittel unmittelbar zur Verfügung stehen.

Mehrere Mechanismen wurden erwähnt:

- Direkte Toxizität für das vaskuläre Endothel und die Gewebeproteine.
- Pharmakologische Wirkung, die die Konzentration bestimmter endogener Faktoren verändert (Histamin, Komplementfraktionen, Entzündungsmediatoren) und bei hyperosmolaren Produkten häufiger auftritt.
- Sofortige allergische Reaktionen vom Typ IgE auf das Kontrastmittel Xenetix (Anaphylaxe).
- Allergische Reaktionen aufgrund eines zellulären Mechanismus (verspätete Hautreaktionen).

Bei Patienten, bei denen bereits anlässlich einer früheren Verabreichung eines jodhaltigen Kontrastmittels eine Reaktion auftrat, ist das Risiko einer neuerlichen Reaktion bei Verabreichung des gleichen oder eventuell eines anderen jodhaltigen Kontrastmittels größer, sie müssen daher als Risikopatienten betrachtet werden.

Jodhaltige Kontrastmittel und Schilddrüse (siehe auch 4.4.1.2.5. Dysthyreose)

Man sollte vor der Verabreichung jodhaltiger Kontrastmittel sicherstellen, dass beim Patienten keine szintigraphische oder biologische Untersuchung der Schilddrüse oder keine Verabreichung von radioaktivem Jod zu therapeutischen Zwecken geplant ist.

Unabhängig vom Verabreichungsweg stört die Gabe eines jodhaltigen Kontrastmittels die Hormonbestimmung und die Bindung des Jods durch die Schilddrüse oder die Schilddrüsenkrebsmetastasen bis zur Normalisierung der Jodurie.

Weitere Warnhinweise

Paravasation ist eine nicht ungewöhnliche Komplikation bei der intravenösen Injektion von Kontrastmitteln (0,04% bis 0,9%).

Sie ist häufiger bei der Anwendung hochosmolarer Produkte, die Schädigungen sind meist minderschwer. Dennoch können bei der paravasalen Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln schwere Schädigungen wie Hautulzera, Gewebenekrosen und Kompartmentsyndrom auftreten. Die Risikofaktoren und der Schweregrad sind abhängig vom Patienten selbst (schwer zugängliche oder brüchige Blutgefäße) oder abhängig von den technischen Gegebenheiten (Verwendung eines Injektomatens, Injektion großer Volumina). Es ist sehr wichtig diese Risikofaktoren zu identifizieren, die Injektionsstelle und Injektionstechnik entsprechend zu optimieren und die Injektionsstelle vor, während und nach der Injektion von Xenetix zu überwachen.

4.4.1.2. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.1.2.1. Unverträglichkeit gegenüber jodhaltigen Kontrastmitteln:

Vor der Untersuchung:

- sind die Risikopatienten durch präzise Befragung während der Anamnese zu identifizieren

Bei Patienten mit dem größten Risiko einer Unverträglichkeitsreaktion (bekannte Unverträglichkeit gegenüber einem jodhaltigen Kontrastmittel) wurden Corticosteroide und H1-Antihistaminika als Prämedikation vorgeschlagen. Diese verhindern jedoch nicht das Auftreten eines schweren oder tödlichen anaphylaktischen Schocks. Während der Dauer der Untersuchung muss daher gesorgt werden für:

- ärztliche Überwachung
- Aufrechterhaltung eines Venenzugangs.

Nach der Untersuchung:

- Nach der Verabreichung eines Kontrastmittels muss der Patient mindestens 30 Minuten unter Beobachtung stehen, denn die meisten schweren Nebenwirkungen treten innerhalb dieses Zeitraums auf.
- Der Patient muss über die Möglichkeit verzögerter Reaktionen (bis zu 7 Tagen) informiert werden (vgl. Abschnitt 4.8).

Schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom oder TEN) sowie akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich sein können, wurden bei Patienten berichtet, denen Iobitridol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie sollten Patienten auf die Anzeichen und Symptome hingewiesen sowie engmaschig auf schwere Hautreaktionen überwacht werden. Iobitridol sollte bei dem Verdacht auf eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion unverzüglich abgesetzt werden. Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Anwendung von Iobitridol aufgetreten ist, darf Iobitridol bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.4.1.2.2. Niereninsuffizienz

Jodhaltige Kontrastmittel können eine vorübergehende Veränderung der Nierenfunktion hervorrufen oder eine vorbestehende Niereninsuffizienz verschlimmern. Folgende Präventivmaßnahmen stehen zur Verfügung:

- Identifikation der Risikopatienten: dehydrierte Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, Diabetes, schwerer Herzinsuffizienz, monoklonaler Gammopathie (multiples Myelom, Morbus Waldenström), Patienten mit früherer Niereninsuffizienz nach Verabreichung jodhaltiger Kontrastmittel, Kinder unter einem Jahr, alte atheromatöse Patienten.
- Ggf. mit Wasser- und Salzzufuhr hydrieren.
- Verbindung mit nephrotoxischen Arzneimitteln vermeiden (wenn eine derartige Verbindung notwendig ist, muss die Nierenfunktion engmaschiger überwacht werden. Die betreffenden Arzneimittel sind vor allem Aminoglykoside, Organoplatin-Verbindungen, Methotrexat in hohen Dosen, Pentamidin, Foscarnet und bestimmte Virostatika (Aciclovir, Ganciclovir, Valaciclovir, Adefovir, Cidofovir, Tenofovir), Vancomycin, Amphotericin B, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus, Ifosfamid).
- Zwischen zwei Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittelinjektion einen Zeitabstand von mindestens 48 Stunden einhalten oder jede neue Untersuchung bis zur Wiederherstellung der ursprünglichen Nierenfunktion verschieben.
- Beim mit Metformin behandelten Diabetiker einer Laktatazidose vorbeugen, indem man den Kreatininspiegel überprüft. Normale Nierenfunktion: die Verabreichung von Metformin wird nach der Verabreichung des Kontrastmittels für einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden oder bis zur Rückkehr einer normalen Nierenfunktion unterbrochen. Verminderte Nierenfunktion: Metformin ist kontraindiziert. Wenn es die Untersuchung erfordert, müssen dringend Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden: Absetzen des Metformins, Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion und Überwachung auf Anzeichen einer Laktatazidose.

Hämodialysepatienten können jodhaltige Kontrastmittel erhalten, da diese dialysierbar sind. Es sollte jedoch die Einschätzung der Hämodialyseabteilung eingeholt werden.

4.4.1.2.3. Leberinsuffizienz

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn bei einem Patienten eine Leberinsuffizienz zusätzlich zu einer Niereninsuffizienz vorliegt, da diese Situation das Risiko einer Kontrastmittelretention verstärkt.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit einer Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion, bei Patienten mit Diabetes oder mit Sichelzellanämie.

Eine ausreichende Flüssigkeitsversorgung sollte bei allen Patienten vor und nach Anwendung von Kontrastmitteln sichergestellt werden, insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder mit Diabetes. Bei diesen Patienten ist die Aufrechterhaltung der Flüssigkeitsversorgung wichtig, um eine Verschlechterung der Nierenfunktion möglichst gering zu halten.

4.4.1.2.4. Asthma

Vor der Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels ist die Stabilisierung des Asthmas empfehlenswert.

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn innerhalb von 8 Tagen vor der Untersuchung ein Asthmaanfall aufgetreten ist, und zwar aufgrund des erhöhten Bronchospasmus-Risikos.

4.4.1.2.5. Dysthyreose

Nach der Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels, insbesondere bei Patienten mit einem Kropf oder mit früherer Dysthyreose, besteht entweder das Risiko des Aufflammens einer Hyperthyreose oder der Induktion einer Hypothyreose. Außerdem besteht bei Neugeborenen, die selbst oder deren Mutter ein jodhaltiges Kontrastmittel erhalten haben, das Risiko einer Hypothyreose. Daher muss die

Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen überprüft und streng überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Schilddrüsenfunktion normal ist.

4.4.1.2.6. Kardiovaskuläre Krankheiten (siehe Abschnitt 4.8)

Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (wie beginnendes oder manifestes Herzversagen, koronarer Herzerkrankung, pulmonaler Hypertonie, Erkrankungen der Herzklappen, Herz-Rhythmusstörungen) ist das Risiko kardiovaskulärer Reaktionen nach Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel erhöht.

Intravasale Anwendung von Kontrastmitteln kann bei Patienten mit manifester oder beginnender Herzinsuffizienz Lungenödeme verursachen, wohingegen die Anwendung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Herzklappenerkrankungen zu deutlichen Veränderungen der Hämodynamik führen kann. Häufigkeit und Schweregrad scheinen in Zusammenhang mit der Schwere der vorhandenen Herzerkrankungen zu stehen. Bei Vorliegen einer schweren und chronischen Hypertonie kann das Risiko von Nierenschäden durch die Gabe von Kontrastmitteln und auch durch die Katheterisierung selbst erhöht sein. Ischämisch verursachte EKG-Veränderungen und schwere Herzrhythmusstörungen werden am häufigsten bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankungen beobachtet.

In sehr seltenen Fällen wurde über Kammerflimmern, das nicht in Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion stand, direkt nach der Gabe des Kontrastmittels berichtet.

Eine sorgfältige Risiko-Nutzenabwägung ist bei diesen Patienten erforderlich.

4.4.1.2.7. Störungen des Zentralnervensystems

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss im Einzelfall beurteilt werden:

- Aufgrund des Risikos der Verschlechterung der neurologischen Symptomatik bei Patienten mit vorübergehendem ischämischen Insult, akutem zerebralem Infarkt, intrakranialer Blutung neueren Datums, zerebralem Ödem, idiopathischer oder sekundärer Epilepsie (Tumor, Narbe).
- Bei intraarterieller Anwendung bei Alkoholikern (akuter oder chronischer Alkoholismus) und bei von anderen Substanzen oder Drogen abhängigen Patienten.

4.4.1.2.8. Phäochromozytom

Bei Patienten mit Phäochromozytom kann nach intravaskulärer Verabreichung von Kontrastmitteln Bluthochdruck auftreten, sie müssen daher vor der Untersuchung entsprechend betreut werden.

4.4.1.2.9. Myasthenie

Die Verabreichung von Kontrastmitteln kann die Symptome einer Myasthenie verschlimmern.

4.4.1.2.10. Verstärkung der Nebenwirkungen

Das Auftreten der Nebenwirkungen in Verbindung mit der Verabreichung von jodhaltigen Kontrastmitteln kann durch starke Erregungszustände, Angstzustände und Schmerzen verstärkt werden. Eine geeignete Betreuung, bis hin zur Sedierung, kann sich als notwendig erweisen.

4.4.1.2.11. Kinder und Jugendliche

Bei Kindern wurde nach Exposition mit jodierten Kontrastmitteln eine vorübergehende Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) beobachtet. Nach einem diagnostischen Verfahren wurde dies häufiger bei Neugeborenen und Frühgeborenen sowie nach Verfahren im Zusammenhang mit höheren Dosen beobachtet. Neugeborene können auch durch Exposition der Mutter exponiert werden (siehe Abschnitt 4.6). Bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, die entweder durch die Mutter während der Schwangerschaft oder in den ersten vier Wochen nach der Geburt Iobitridol ausgesetzt waren, wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Wenn eine Hypothyreose festgestellt wird, ist die Notwendigkeit einer Behandlung in Betracht zu ziehen und die Schilddrüsenfunktion bis zur Normalisierung zu überwachen.

4.4.2. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei bestimmten Verabreichungswegen mit beträchtlicher systemischer Verteilung

4.4.2.1. Produkte zur intrauterinen Anwendung (nur 300 mg)

Gegenanzeige

Schwangerschaft bei der Hysterosalpingographie.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch Befragung und geeignete Maßnahmen sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter systematisch nach der Eventualität einer Schwangerschaft gesucht werden. Bevor die weiblichen Geschlechtsorgane den Röntgenstrahlen ausgesetzt werden, muss eine sorgfältige Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.

Bei Entzündung oder akuter Infektion des Beckens darf die Hysterosalpingographie erst nach sorgfältiger Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

4.5.1. Arzneimittel

Metformin beim Diabetiker (vgl. Abschnitt 4.4).

Radiopharmaka (vgl. Abschnitt 4.4)

Jodhaltige Kontrastmittel stören einige Wochen die Aufnahme des radioaktiven Jods durch das Schilddrüsengewebe und können somit einerseits zu einer fehlerhaften Fixierung in der Schilddrüsenszintigraphie und andererseits zu einem Wirksamkeitsrückgang der Behandlung mit Jod¹³¹ führen.

Wenn eine Nierenszintigraphie mit Injektion von Radiopharmaka, die von den Nierentubuli sekretiert werden, vorgesehen ist, sollte diese vor der Injektion des jodhaltigen Kontrastmittels stattfinden.

Betablocker, vasoaktive Substanzen, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptoren-Antagonisten. Diese Arzneimittel führen zu einer verminderten Wirksamkeit der kardiovaskulären Kompensationsmechanismen, die bei Blutdruckstörungen auftreten. Der Arzt muss vor der Injektion des jodhaltigen Kontrastmittels davon informiert werden und über Reanimationsmittel verfügen.

Diuretika

Aufgrund des Dehydrierungsrisikos durch die Diuretika ist eine vorherige hydroelektrolytische Rehydrierung notwendig, um die Risiken der akuten Niereninsuffizienz einzuschränken.

Interleukin 2

Es besteht das Risiko der Verstärkung der Reaktion auf das Kontrastmittel bei kurz zuvor stattgefundenener Behandlung mit Interleukin-2 (intravenös): Hautauschlag oder in selteneren Fällen Hypotonie, Oligurie bis zur Niereninsuffizienz.

4.5.2. Sonstige Wechselwirkungen

Erhöhte Konzentrationen an jodhaltigem Kontrastmittel im Plasma und im Harn können mit in vitro Bestimmungen von Bilirubin, Proteinen und anorganischen Substanzen (Eisen, Kupfer, Kalzium und Phosphate) interferieren; es empfiehlt sich daher, diese Bestimmungen nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Untersuchung durchzuführen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iobitridol bei Schwangeren vor (weniger als 300 Schwangerschaftsergebnisse).

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit schließen (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme ist die Anwendung von Xenetix während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Die vorübergehende Jod-Überladung nach Verabreichung des Produkts an die Mutter kann Störungen der fetalen Schilddrüsenfunktion verursachen, wenn die Untersuchung später als 14 Wochen nach Eintreten der Schwangerschaft stattfindet. In Anbetracht der Reversibilität der Wirkung und des zu erwartenden Nutzens für die Mutter ist die isolierte Verabreichung eines jodhaltigen Kontrastmittels jedoch vertretbar, sofern die Indikation einer Röntgenuntersuchung bei einer schwangeren Patientin sorgfältig geprüft wurde.

Eine Anwendung für eine Hysterosalpingographie ist während einer Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Neugeborenen, die Iobitridol intrauterin ausgesetzt waren, wird empfohlen, die Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Aus vorliegenden pharmakokinetischen Daten zu Tieren geht eine geringe Abgabe von Iobitridol über die Muttermilch hervor.

Iobitridol wird zwar mit der Muttermilch ausgeschieden, bei den empfohlenen Dosierungen von Xenetix sind jedoch keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten.

Xenetix kann während der Stillzeit verwendet werden. Wenn die Mutter dennoch über mögliche schädliche Auswirkungen auf das Kind besorgt ist, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen für 24 Stunden nach der Verabreichung von Xenetix unter Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind unterbrochen werden soll.

Fertilität

Studien an Ratten weisen nicht auf Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit hin.

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

Xenetix hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

- Während klinischer Studien an 905 Patienten, zeigten sich bei 11% der Patienten Nebenwirkungen (Wärmeempfindungen nicht eingeschlossen), die in Verbindung mit der Anwendung von Xenetix standen: am häufigsten traten Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, schlechter Geschmack im Mund und Übelkeit auf.
- Nebenwirkungen, die in Verbindung mit Xenetix auftreten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig und vorübergehend.
- Die am häufigsten seit Markteinführung während der Verabreichung von Xenetix beobachteten Nebenwirkungen sind Wärmegefühl, Schmerzen und Ödeme an der Injektionsstelle.
- Überempfindlichkeitsreaktionen treten im Allgemeinen unmittelbar (während der Injektion oder innerhalb einer Stunde nach Beginn der Injektion) oder manchmal verzögert (eine Stunde bis mehrere Tage nach der Injektion) auf. Sie äußern sich dann als Hautreaktionen.

- Unmittelbar auftretende Nebenwirkungen beinhalten eine oder mehrere aufeinanderfolgende oder gleichzeitig auftretende Reaktionen und schließen üblicherweise Erkrankungen der Haut, der Atemwege und/oder des Herz-Kreislaufsystems ein. Diese können erste Anzeichen eines Schocks sein, der selten tödlich verlaufen kann.
- Schwere Rhythmusstörungen, einschließlich Kammerflimmern, wurden bei Patienten mit Herzerkrankungen sehr selten beobachtet. Diese traten sowohl im Zusammenhang mit als auch ohne Überempfindlichkeitsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in der unten aufgeführten Tabelle nach Systemorganklassen und Häufigkeiten wie folgt gelistet: sehr häufig: ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die angegebenen Häufigkeiten wurden aus einer Beobachtungsstudie mit 352 255 Patienten abgeleitet.

Systemorganklasse	Häufigkeit: Nebenwirkung:
Erkrankungen des Immunsystems	Selten: Überempfindlichkeit Sehr selten: Anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktoide Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten: Schilddrüsenerkrankung Nicht bekannt: Vorübergehende Hypothyreose bei Neugeborenen, Hypothyreose***
Erkrankung des Nervensystems	Selten: Benommenheit (vasovagale Reaktionen), Tremor*, Parästhesie* Sehr selten: Koma*, Krämpfe*, Verwirrtheit*, Sehstörungen*, Gedächtnisverlust*, Lichtscheu*, vorübergehende Blindheit*, Schläfrigkeit*, Unruhe*, Kopfschmerzen Nicht bekannt: Schwindelgefühl**
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten: Schwindel Sehr selten: eingeschränktes Hörvermögen
Herzerkrankungen	Selten: Tachykardie, Bradykardie Sehr selten: Herzstillstand, Myokardinfarkt (häufiger nach intrakoronarer Injektion), Arrhythmien, Herzkammerflimmern, Angina pectoris, Torsades de Pointes, Koronararterienspasmus
Gefäßerkrankungen	Selten: Hypotonie, Hypertonie Sehr selten: Kreislaufzusammenbruch Nicht bekannt: Zyanose**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Atemnot, Husten, Engegefühl im Hals, Niesen Sehr selten: Atemstillstand, Lungenödem, Bronchialkrampf, Laryngospasmus, Kehlkopfödem

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Übelkeit Selten: Erbrechen Sehr selten: Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Selten: Angioödem, Urtikaria (lokalisiert oder ausgedehnt), Erythem, Pruritus Sehr selten: Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Stevens-Johnson Syndrom, Lyell Syndrom, Ekzem, makulopapulöses Exanthem (alle als verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen) (siehe Abschnitt 4.4) Nicht bekannt: Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten: akutes Nierenversagen, Anurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Wärmegefühl Selten: Unwohlsein, Schüttelfrost, Schmerzen an der Injektionsstelle Sehr selten: Gewebnekrose an der Injektionsstelle nach Paravasation, Entzündungen an der Injektionsstelle nach Paravasation, Ödeme an der Injektionsstelle Nicht bekannt: Kompartmentsyndrom nach Paravasation
Untersuchungen	Sehr selten: Anstieg des Kreatininspiegels

* Aufgetreten bei Untersuchungen, bei denen das jodhaltige Kontrastmittel im arteriellen Gehirnblut hoch ist.

** Häufiger im Zusammenhang mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gemeldet.

*** Vorübergehende Hypothyreose wurde bei jüngeren Kindern nach Exposition mit jodierten Kontrastmitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei anderen wasserlöslichen jodhaltigen Kontrastmitteln beobachtet:

System-Organ-Klassen	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Lähmung, Parese, Sprachstörungen
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Akute Pankreatitis (nach endoskopisch-retrograder Cholangio-Pankreatikographie (ERCP), Bauchschmerzen, Diarrhoe, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse, übermäßiger Speichelfluss, Dysgeusie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis
Untersuchungen	Ungewöhnliches Elektroenzephalogramm, Anstieg des Blutamylasespiegels

Ein kardiovaskulärer Kollaps unterschiedlichen Schweregrades kann unmittelbar und ohne Warnsymptome auftreten oder kann die in obiger Tabelle angeführten kardiovaskulären Reaktionen verstärken.

Bauchschmerzen in Verbindung mit Diarrhoe, die nicht bei der Anwendung von Xenetix berichtet wurde, stehen hauptsächlich in Zusammenhang mit oraler oder rektaler Verabreichung.

Lokale Schmerzen und Ödeme können an der Injektionsstelle ohne Paravasation des injizierten Produktes auftreten und sind gutartig und vorübergehend.

Bei der intraarteriellen Verabreichung ist die Schmerzempfindung an der Injektionsstelle von der Osmolarität des injizierten Produkts abhängig.

Gliederschmerzen bei Arthrographie
Beckenschmerzen bei Hysterosalpingographie

Kinder und Jugendliche

Die zu erwartenden Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Xenetix stehen, sind jenen ähnlich, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

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:

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

Wird eine sehr hohe Dosis des Kontrastmittels angewendet, muss der Wasser- und Elektrolytverlust durch eine entsprechende Rehydrierung ausgeglichen werden. Die Nierenfunktion muss mindestens drei Tage lang überwacht werden. Wenn notwendig, kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kontrastmittel; Röntgenkontrastmittel, jodhaltig; Wasserlösliche nephrotrope niederosmolare Röntgenkontrastmittel; ATC-Code: V08AB11

Xenetix ist ein nichtionisches, wasserlösliches, trijodiertes niederosmolares Kontrastmittel für urographische und angiographische Untersuchungen.

Das Iobitridol-Molekül weist eine ausgeglichene und stabile Hydrophilie auf.

Die Untersuchungen der allgemeinen Sicherheitsparameter hinsichtlich hämodynamischer, kardiovaskulärer, bronchopulmonaler, renaler, neurologischer und rheologischer Wirkungen haben für Iobitridol ein mit anderen nichtionischen, wasserlöslichen, trijodierten, niederosmolaren Kontrastmitteln gleiches Profil gezeigt.

In sieben Studien wurde die diagnostische Leistung der CESM unter Verwendung von Xenetix 300 oder 350 mit insgesamt 550 Frauen (25 bis 86 Jahre alt, 50 bis 59 % mit Brustdichte Typ C-D nach CR [dichte Brüste]) untersucht. Bei einer Studie in 120 Patientinnen mit verdächtigen oder nicht eindeutigen Ergebnissen nach Mammographie ± Ultraschall führte die Hinzunahme der CESM zu einer signifikanten Steigerung der Sensitivität (93% vs. 78%; $p < 0,001$), ohne dass die Spezifität abnahm (63% vs. 58%, $p = 0,63$). Bei einer Studie in 107 Patientinnen mit histologisch nachgewiesenen malignen Brustläsionen betrug die Sensitivität in Bezug auf die Erkennung der Indexläsion 77,9 % bis 82,5 % für die Mammographie, 94 % bis 100 % für die CESM und 95 % bis 97,4 % für die MRT. Wurden alle Läsionen berücksichtigt, war die Sensitivität bei der Mammographie in einer weiteren Studie (155 Patientinnen) deutlich geringer (55 %) als bei der CESM (72 %) oder der MRT (76 %), wobei die Spezifität 95 %, 94 % bzw. 88 % betrug. Die Verbesserung der Sensitivität war bei Frauen mit dichter Brust signifikant höher (49% mit Mammographie und 71% mit CESM gegenüber 62% bzw. 72% bei Frauen ohne dichte Brust).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravaskulärer Injektion verteilt sich Iobitridol im Blutkreislauf und im Interzellularraum. Beim Menschen beträgt die Ausscheidungshalbwertszeit 1,8 Stunden, das Verteilungsvolumen 200 ml/kg und die Gesamclearance durchschnittlich 93 ml/min. Iobitridol ist sehr wenig an Plasmaproteine gebunden (<2%). Es wird schnell und in unveränderter Form über die Nieren ausgeschieden (glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption oder Sekretion).

Bei Niereninsuffizienz erfolgt eine heterotope Ausscheidung über die Gallenwege. Die Substanz ist dialysierbar.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Untersuchungen unter intravenöser Anwendung von Iobitridol haben keine toxischen Wirkungen gezeigt, außer unter Bedingungen, die deutlich von denen bei klinischer Anwendung abweichen (Dosierung, wiederholte Anwendung). Wie bei allen wasserlöslichen, nichtionischen, trijodierten Kontrastmitteln, die in Einzeldosen mit großem Volumen (25-50 ml/kg KG) verabreicht werden, treten auch mit Iobitridol Hypothermie und Atemdepression als vorübergehende Symptome oder dosisabhängige histologische Veränderungen an den Zielorganen, wie tubuläre Ektasie (Niere) und hepatozelluläre Vakuolisierung (Leber), auf. Bei wiederholter intravenöser Verabreichung an Hunde über 28 Tage wurde im hohen Dosisbereich (8 ml/kg/Tag) eine granuläre und vakuoläre Degeneration der Niere gefunden, die nach Absetzen der Behandlung reversibel war.

Bei perivaskulärer Infiltration können lokale Unverträglichkeitserscheinungen auftreten.

In den durchgeführten *in-vitro* und *in-vivo* Untersuchungen fanden sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat (Stabilisator), Trometamolhydrochlorid, Trometamol, 1 N Salzsäure und 1 N Natriumhydroxid-Lösung zur pH-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

Um das Risiko von Inkompatibilitäten auszuschließen, sollte Iobitridol nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden und stets mit separater Nadel und Spritze verabreicht werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Vor Röntgenstrahlen geschützt aufbewahren. Nicht über 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Infusionsflaschen: Typ II-Glasflasche mit Chlorbutyl-Gummistopfen mit 20 ml, 50 ml, 75 ml, 100ml, 200ml bzw. 500 ml Injektionslösung.

Infusionsbeutel: Polypropylen-Beutel mit 100ml, 200ml bzw. 500 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen Infusionsflaschen

1 x 20 ml, 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 10 x 50 ml, 1 x 75 ml, 10 x 75 ml, 1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 10 x 200 ml, 10 x 500 ml

Packungsgrößen Infusionsbeutel

1 x 100 ml, 10 x 100 ml, 1 x 200 ml, 10 x 200 ml, 1 x 500 ml, 10 x 500 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung des 500 ml Behältnisses (500 ml Infusionsflasche und 500 ml Infusionsbeutel):

Es wird empfohlen, das Kontrastmittel nach einmaliger Perforation des Gummistopfens mit einem geeigneten Entnahmegerät zu entnehmen.

Ergänzende Anwendungshinweise des jeweiligen Herstellers der Einwegmaterialien sind zu beachten.

Am Ende des Untersuchungstages ist das nichtverwendete Arzneimittel oder das Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
B.P. 57400
F-95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21881

9. DATUM DER ERTEILTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. März 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.