

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xenetix 300 soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține iobitridol 658,1 g echivalent la 300 mg iod/ml.

Osmolalitate 695 mOsm/kg

Vâscozitate la 20°C 11 mPa.s

Vâscozitate la 37°C 6 mPa.s

Excipient cu efect cunoscut: sodiu (până la 3,5 mg per 100 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Medicamentul este recomandat doar în scop diagnostic.

Mediu de contrast pentru investigații radiologice, utilizat în:

- urografie intravenoasă,
- îmbunătățirea contrastului la tomografia computerizată (TC) la nivelul capului și corpului,
- angiografie cu substrație digitală,
- arteriografie,
- angiocardiografie.

Xenetix 300 a fost propus și pentru utilizarea în: artrografie, histerosalpingografie, colangiopancreatografie endoscopică retrogradă, indicații care necesită evaluare suplimentară.

4.2 Doze și mod de administrare

Dozajul trebuie adaptat în funcție de tipul examinării, vârstă, greutate, funcția renală. În special la copii, sunt importante starea generală a pacientului și tehnica utilizată.

La fel ca pentru toate substanțele de contrast, va fi utilizată doza minimă necesară pentru a obține o vizualizare adecvată. Volumul total de substanță utilizat la o administrare nu trebuie să depășească 4-5 ml/kg în cazul injectării de doze repetate.

Sunt recomandate următoarele doze:

Procedura de diagnostic	Doza medie ml/ kg	Volumul total (minimum-maximum) ml
Urografie intravenoasă -rapidă -lentă	1,2 1,6	50-100 100
Îmbunătățirea contrastului la tomografia computerizată (TC) - scanare cerebrală - scanare corporală	1,4 1,9	20-100 20-150
Angiografie cu substrație digitală - intravenoasă	1,7	40-270
Arteriografie -cerebrală -membre inferioare	1,8 2,8	42-210 85-300
Angiocardiografie	1,1	70-125
Colangiopancreatografie endoscopică retrogradă*	0,7**	<50**

*Procedură care necesită prudență în caz de pancreatită acută

**Doze propuse

Doze medii propuse pentru administrare intracavitară:

Procedura de diagnostic	Volum mediu (ml)	Observatii
Artrografie	5- 20	Volumul se adaptează la articulație
Histerosalpingografie	5- 20	A se adapta în funcție de volumul uterin

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.
- Antecedente de reacții adverse imediate grave sau cutanate de tip întârziat, după administrarea de Xenetix (a se vedea pct 4.4 și 4.8).
- Tireotxicoză manifestă
- Histerosalpingografie în timpul sarcinii.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Există un risc de reacții alergice, indiferent de calea de administrare sau de doză.

Riscul de reacții alergice asociat produselor cu administrare locală pentru opacifierea cavităților corpului nu este bine definit:

- Administrarea pe anumite căi specifice (articulară, biliară, intrauterină etc.) provoacă diferite grade de difuziune sistemică, adică pot fi observate reacții sistemice.
- Administrarea orală sau rectală provoacă în mod normal difuziune sistemică foarte limitată. Dacă mucoasa intestinală este normală, maximum 5% din doza administrată se găsește în urină, iar restul este eliminată în materia fecală. În mod invers, absorbția crește dacă mucoasa este deteriorată. În cazul unei perforații, absorbția este rapidă și totală, cu difuziune în cavitatea peritoneală, și produsul este eliminat în urină. Prin urmare, apariția reacțiilor sistemice dependente de doză este influențată de starea mucoasei intestinale.

- c) Cu toate acestea, mecanismul imun alergic nu este dependent de doză, iar reacțiile imunoalergice pot apărea în orice moment, indiferent de calea de administrare.

Astfel, în ceea ce privește frecvența și intensitatea reacțiilor adverse, există o diferență între:

- produsele administrate pe cale venoasă și anumite căi locale, și
- produsele administrate prin tractul gastrointestinal, care sunt doar ușor absorbite în condiții normale.

Atenționări

În absența studiilor specifice, Xenetix nu poate fi folosit pentru mielografie.

Ca și în cazul tuturor celorlalte medii de contrast iodate, acest produs poate provoca anafilaxie sau alte manifestări alergice de tip imediat (sub 60 minute de la administrare) sau de tip întârziat (până la 7 zile de la administrare) însoțite de greață, vărsături, dispnee, eritem, urticarie și hipotensiune arterială. La fel ca toate substanțele de contrast iodate și iobitridol poate provoca reacții de hipersensibilitate severe sau letale.

O cale IV pentru tratamentul de urgență trebuie să fie disponibilă, în cazul apariției reacțiilor adverse. Medicamentele și aparatura de terapie intensivă trebuie să fie disponibile pentru cazurile care necesită resuscitare.

La apariția acestor reacții se consideră a fi implicate mai multe mecanisme:

- toxicitate directă asupra endoteliului vascular și a proteinelor tisulare.
- acțiune farmacologică de modificare a concentrației anumitor factori endogeni (histamină, fracțiuni ale complementului, mediatori ai inflamației), mai frecvente pentru produse hiperosmolare.
- alergie de tip imediat mediată de IgE, în cazul Xenetix (anafilaxie).
- reacții alergice prin mecanisme celulare (reacții cutanate de tip întârziat).

Pacienții care au prezentat astfel de reacții în timpul administrării anterioare a unui produs de contrast iodat, prezintă un risc mai mare de a manifesta o astfel de reacție în cazul readministrării aceluiași produs, eventual a altui produs de contrast iodat.

Agenții de contrast iodati și glanda tiroidă (vezi și pct. 4.4. Distiroidism)

Înainte de administrarea unui agent de contrast iodat, este important să se aibă grijă ca pacientul să nu fie programat pentru o examinare scintigrafică ori pentru teste de laborator care au legătură cu glanda tiroidă sau pentru a i se administra iod radioactiv în scopuri terapeutice.

Administrarea agenților de contrast pe orice cale perturbă concentrațiile de hormoni și absorbția iodului în glanda tiroidă sau în metastazele cancerului tiroidian, până când concentrația iodului din urină revine la normal.

Alte atenționări

Extravazarea este o complicație relativ frecventă (între 0,04% și 0,9%) a injecțiilor intravenoase cu medii de contrast. Mai frecventă în cazul produselor având o concentrație osmolară mare, majoritatea leziunilor sunt minore, deși pot apărea și leziuni severe, precum ulceratii ale pielii, necroză tisulară și sindrom compartimental, la utilizarea oricărui mediu de contrast iodat. Factorii de risc și/sau severitate sunt influențați de starea pacientului (fragilitate sau stare precară a vaselor de sânge) și de tehnica folosită (utilizarea unei seringi puternice, volum mare). Este important ca acești factori să fie identificați, locul de injectare și tehnica să fie optimizate în consecință, iar pacientul să fie monitorizat înaintea, în timpul și după injecția cu Xenetix.

Precauții pentru utilizare

Intoleranță la agenți de contrast iodati:

Înainte de examinarea:

- Identificarea pacienților cu risc prin evaluarea cu precizie a antecedentelor medicale.

Corticosteroidii și antihistaminele de tip H1 au fost recomandate ca premedicație la pacienții care prezintă risc sporit de reacții de intoleranță (istoric de intoleranță la un agent de contrast iodat). Totuși, acestea nu previn apariția șocului anafilactic sever sau fatal.

În timpul procedurii, trebuie luate următoarele măsuri:

- Supraveghere medicală
- Acces vascular permanent

După examinare:

- pacientul trebuie să rămână sub observație minim 30 minute, deoarece majoritatea reacțiilor adverse grave survin în acest interval.

- pacientul trebuie prevenit asupra posibilității de apariție a reacțiilor de tip întârziat (până la 7 zile după investigație) (vezi pct. 4.8. Reacții adverse).

Reacții adverse cutanate severe

Reacții adverse cutanate severe (SCAR), cum ar fi reacția medicamentoasă / erupția cutanată cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell sau TEN) și pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP) au fost raportate la pacienții cărora li s-a administrat Xenetix (vezi pct. 4.8, Reacții adverse). La momentul inițierii, pacienții trebuie informați cu privire la semne și simptome și trebuie monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate severe. Xenetix trebuie întrerupt imediat după suspiciunea unei reacții severe de hipersensibilitate. Dacă pacientul a dezvoltat o reacție adversă cutanată severă cu utilizarea Xenetix, Xenetix nu trebuie re-administrat la acest pacient în niciun moment (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Agentii de contrast iodați pot induce o modificare trecătoare a funcției renale sau pot agrava insuficiența renală preexistentă. Măsurile profilactice includ:

- Pacienții trebuie hidratați corespunzător înainte de examenul radiologic. Pacienții cu insuficiență renală, boli cardiace, diabet, gamapati monoclonală (mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom), istoric de insuficiență renală după administrarea unui agent de contrast iodat, nou-născuții, pacienții vârstnici cu ateromatose sau pacienții cu boli sistemice grave nu trebuie să ajungă la deshidratare.
- Hidratarea, utilizându-se o soluție salină, atunci când este necesar.
- La pacienții cu disfuncție renală, se va evita administrarea de medicamente cu potențial nefrototoxic până la excreția completă a agentului iodat. Medicamentele vizate includ aminoglicozidele, compușii organoplatinici, dozele mari de metotrexat, pentamidina, foscarnet și anumiți agenți antivirali [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomicina, amfotericina B, imunosupresoarele, precum ciclosporina tacrolimus, ifosfamida.
- Păstrarea unei perioade de cel puțin 48 de ore între două examinări radiologice cu agent de contrast injectabil sau amânarea unei noi examinări până când funcția renală revine la parametrii normali.
- Prevenirea acidozei lactice la pacienții diabetici tratați cu metformină: administrarea metforminei trebuie întreruptă cu 48 de ore înainte de administrarea mediului de contrast. Pacientul trebuie hidratat corespunzător, se va monitoriza funcția renală și pacientul va fi în observație pentru simptome de acidoză lactică.

Agentii de contrast iodați pot fi utilizați la pacienții hemodializați, deoarece agenții sunt eliminați prin dializă. Este necesar în prealabil avizul specialistului nefrolog al secției de hemodializă.

Insuficiență hepatică

Trebuie să se acționeze cu precauție la pacienții cu afectare renală sau hepatică, diabet sau la pacienții cu anemie cu celule în seceră.

Trebuie asigurat un nivel adecvat de hidratare a tuturor pacienților, înainte și după administrarea mediului de contrast, și cu precădere a pacienților cu afectare renală sau diabet, la care este important ca hidratarea să fie menținută pentru a reduce deteriorarea funcției renale.

Astm bronșic

Înainte de injectarea unui mediu de contrast iodat, este recomandată stabilizarea clinică a pacienților cu astm bronșic. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților care au suferit o criză de astm bronșic în ultimele 8 zile dinaintea examenului, ca urmare a riscului crescut de a declanșare a bronhospasmului.

Distiroidism

După injectarea agentului de contrast iodat, cu precădere la pacienții cu gușă endemică sau istoric de distiroidism, există riscul fie de o exacerbare a hipertiroidismului, fie de agravare a hipotiroidismului. Riscul de hipotiroidism există și la nou-născuții cărora li s-a administrat sau a căror mamă a primit un agent de contrast iodat.

Prin urmare, funcția tiroidiană la nou-născuții care au primit sau a căror mamă a primit un agent de contrast iodat trebuie evaluată și monitorizată îndeaproape pentru a se asigura că funcția tiroidiană este normală.

Afecțiuni cardiovasculare (A se vedea pct 4.8 Reacții adverse)

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (precum insuficiență cardiacă precoce sau manifestă, coronaropatie, hipertensiune arterială pulmonară, valvulopatie sau aritmii cardiace), prezintă un risc crescut de reacții cardiovasculare după administrarea produsului de contrast iodat. Injectarea intravasculară a mediului de contrast poate provoca edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă manifestă sau incipientă, în timp ce administrarea la pacienții cu hipertensiune pulmonară și boli ale valvelor cardiace poate duce la modificări însemnate ale hemodinamicii. Frecvența și gradul de severitate par a fi corelate cu severitatea bolilor cardiace. În caz de hipertensiune cronică și severă, riscul de leziuni renale datorate administrării unui mediu de contrast și cateterizării în sine poate crește. Modificările ischemice la EKG și tulburările de ritm cardiac severe sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții vârstnici și la cei cu boli cardiace. S-au raportat cazuri foarte rare de fibrilație ventriculară, apărută imediat după administrarea mediului de contrast, în afara contextului reacțiilor de hipersensibilitate.

La acești pacienți, este necesară evaluarea cu atenție a raportului risc-beneficiu.

Tulburări ale sistemului nervos central

Ca urmare a riscului de agravare a simptomatologiei neurologice, administrarea mediilor de contrast iodate impune o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc în cazul pacienților cunoscuți cu:

- accident ischemic tranzitor, infarct cerebral acut, hemoragie intracraniană recentă, edem cerebral, epilepsie idiopatică sau secundară (tumoră, cicatrice).
- etilism acut sau cronic, toxicomanie și dependență de alte substanțe pentru calea intra-arterială.

Pacienții cunoscuți cu epilepsie sau cu antecedente de crize epileptice trebuie menținuți sub tratament anticonvulsivant. În unele cazuri, este indicat ca dozele medicației anticonvulsivante să fie crescute cu 48 de ore înaintea examinării.

Feocromocitom

Pacienții cu feocromocitom pot suferi o criză hipertensivă după administrarea intravenoasă a agentului de contrast și trebuie să fie monitorizați înaintea examinării. În acest caz, este indicată administrarea în prealabil de medicamente α -blocante.

Alte afecțiuni

La pacienții cu gamapati monoclonale (mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenstrom), există un risc potențial la administrarea de substanță de contrast. La acești pacienți, riscul de deteriorare a funcției renale poate fi redus printr-o hidratare adecvată înainte de administrarea Xenetix.

Miastenia gravis

Administrarea de substanță de contrast iodată poate agrava simptomatologia în miastenia gravis.

Intensificarea reacțiilor adverse

Pacienții anxioși, agitați sau care prezintă dureri au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse în cazul administrării mediilor de contrast. În astfel de situații se recomandă administrarea de sedative anterior intervenției.

Excipient

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu la fiecare 100 ml, adică este practic „fără sodiu”.

Atenționări și precauții pentru utilizarea specifică anumitor căi de administrare cu difuziune sistemică semnificativă

Administrare intrauterină:

Contraindicație

Histerosalpingografie în sarcină

Precauții speciale pentru utilizare

Trebuie efectuat screening pentru sarcină la femeile cu potențial fertil. Expunerea acestora la radiații X trebuie atent evaluată anterior examinării.

La persoanele cu inflamații sau infecții pelvine histerosalpingografia trebuie efectuată cu precauție și numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Pancreatită acută pentru colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Metformina la diabetici (vezi pct. 4.4 Precauții pentru utilizare - Insuficiență renală).

Radiofarmaceutice (vezi pct. 4.4 Atenționări)

Agenții de contrast iodați modifică absorbția iodului radioactiv în glanda tiroidă timp de câteva săptămâni, ceea ce poate duce, pe de o parte, la diminuarea absorbției în scintigrafia tiroidiană, și, pe de altă parte, la scăderea eficacității tratamentului cu iod-131. La pacienții programați să fie supuși unei scintigrafii renale cu injectarea unei substanțe radiofarmaceutice excretate de tubulii renali, este de preferat ca examinarea să fie efectuată înaintea injectării agentului de contrast iodat.

Betablocante, substanțe vasoactive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai receptorilor angiotensinei.

Aceste medicamente reduc eficacitatea mecanismelor de compensare cardiovasculară care apar în tulburările hemodinamice. Medicul trebuie să aibă în vedere acest lucru înainte de a injecta agentul de contrast iodat și să aibă la îndemână echipamentul de terapie intensivă adecvat.

Diuretice

Din cauza riscului de deshidratare cauzat de diuretice, rehidratarea cu apă și electroliți trebuie efectuată înaintea examinării, pentru a limita riscul de insuficiență renală acută.

Interleukină 2

Riscul de a dezvolta o reacție la agenții de contrast este mai mare dacă pacientul a fost tratat recent cu interleukină 2 (pe cale intravenoasă), de exemplu erupție cutanată sau, mai rar, hipotensiune, oligurie sau chiar insuficiență renală.

Alte forme de interacțiune

Concentrațiile mari de agenți de contrast iodați în plasmă și urină pot interfera cu determinarea *in vitro* a bilirubinei, proteinelor și substanelor anorganice (fier, cupru, calciu și fosfat). Se recomandă ca aceste determinări să nu fie efectuate la mai puțin de 24 de ore de la examinare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Embriotoxicitate

Studiile la animale nu au arătat efecte teratogene.

În absența oricăror efecte teratogene la speciile de animale, nu este de așteptat niciun efect malformativ la om. Până în prezent, substanțele care cauzează malformații la om s-au dovedit întotdeauna teratogene la animale în timpul studiilor efectuate în mod corespunzător pe două specii.

Fetotoxicitate

Supraîncărcarea tranzitorie de iod după administrarea la mamă poate induce distiroidism fetal dacă examinarea are loc după mai mult de 14 săptămâni de amenoree. Cu toate acestea, având în vedere reversibilitatea efectului și beneficiul așteptat pentru mamă, administrarea izolată a unui agent de contrast iodat este justificabilă dacă indicația pentru examenul radiologic la o femeie însărcinată a fost evaluată cu atenție.

Cu toate acestea, expunerea la raze X în timpul sarcinii trebuie evitată ori de câte ori este posibil. Xenetix 300 nu trebuie utilizat pentru histerosalpingografie atunci când sarcina este suspectată sau confirmată (vezi pct. 4.3 și 4.4.2).

Mutagenitate și fertilitate

Medicamentul nu s-a dovedit a fi mutagen în condițiile de testare utilizate.

Nu sunt disponibile date privind funcția de reproducere.

Alăptarea

Agenții de contrast iodați se excretă în laptele matern numai în cantități foarte mici. În consecință, administrarea izolată la mamă implică un risc minor de reacții adverse la sugar. Se recomandă ca alăptarea să fie întreruptă timp de 24 de ore după administrarea agentului de contrast iodat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există efecte cunoscute asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Totuși, datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse precoce este recomandată evitarea conducerii vehiculelor sau folosirii de utilaje timp de o oră după ultima injecție.

4.8 Reacții adverse

În cadrul studiilor clinice pe 905 pacienți, 11% dintre pacienți au înregistrat reacții adverse asociate administrării de Xenetix (în afară de senzația de căldură), cele mai comune fiind durerea, durerea la nivelul locului de injecție, gust neplăcut și greață.

Reacțiile adverse asociate utilizării Xenetix sunt, în general, ușoare până la moderate și trecătoare.

Reacțiile adverse în timpul administrării Xenetix cel mai frecvent raportate după punerea pe piață sunt senzația de căldură, precum și durerea și edemul la nivelul locului de injecție.

Reacțiile de hipersensibilitate sunt de obicei imediate (în timpul injectării sau în decursul primei ore după injecție) sau uneori întârziate (între o oră și câteva zile după injecție), manifestându-se atunci sub formă de reacții adverse cutanate.

Reacțiile imediate cuprind una sau mai multe manifestări, succesive sau concomitente, de obicei incluzând reacții cutanate, tulburări respiratorii și/sau cardiovasculare, și putând fi primele semne de șoc, care rareori este fatal.

Tulburările de ritm cardiac severe, inclusiv fibrilația ventriculară, au fost raportate foarte rar la pacienții cu boli cardiace (vezi pct. 4.4 Precauții pentru utilizare).

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul de mai jos după aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/10\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvențele prezentate provin din datele unui studiu observațional derulat pe 352.255 de pacienți.

Aparate, sisteme și organe	Aparate, sisteme și organe
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare: hipersensibilitate Foarte rare: șoc anafilactic, reacție anafilactică, reacție anafilactoidă
Tulburări endocrine	Foarte rare: tulburare tiroidiană Necunoscut: hipotiroidism neonatal tranzitoriu corespunzător hipotiroidismului congenital PT
Tulburări ale sistemului nervos	Rare: presincoapă (reacție vasovagală), tremor*, parestezie* Foarte rare: comă*, crize convulsive*, stare confuzională*, tulburări ale căii vizuale*, amnezie*, fotofobie*, pierderea temporară a vederii*, somnolență*, agitație*, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	Rare: vertij Foarte rare: hipoacuzie
Tulburări cardiace	Rare: tahicardie, bradicardie Foarte rare: stop cardiac, infarct miocardic (mai frecvent după injectare intracoronariană), aritmie, fibrilație ventriculară, angină pectorală Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor, arteriospasm coronarian
Tulburări vasculare	Rare: hipotensiune Foarte rare: colaps circulator Cu frecvență necunoscută: hipertensiune
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare: dispnee, tuse, senzație de constricție a gâtului, strănut Foarte rare: stop respirator, edem pulmonar, bronhospasm, laringospasm, edem laringian
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente: greață Rare: vărsături Foarte rare: durere abdominală
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare: angiodem, urticarie (localizată sau extinsă), eritem, prurit Foarte rare: pustuloză exantematică acută generalizată, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eczemă, erupție maculo-papulară (toate ca reacții de hipersensibilitate întârziate) (vezi pct. 4.4) Cu frecvență necunoscută: reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare: afectare renală acută, anurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: senzație de căldură Rare: edemul feței, disconfort, frison, durere la nivelul locului de injectare Foarte rare: necroză după extravazare la nivelul locului de injectare, inflamație după extravazare la nivelul locului de injectare, edem la nivelul locului de injectare
Investigații diagnostice	Foarte rare: creșterea nivelului creatininei sanguine

--	--

* Examinări în care concentrația de agent de contrast iodat din sângele arterial cerebral este mare
Sindromul compartimentar poate fi observat după extravazare, așa cum este descris la punctul 4.4.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru alți agenți de contrast iodați solubili în apă.

Aparate, sisteme și organe	Frecvență: reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Paralizie, pareză, halucinație, tulburări de vorbire
Tulburări gastro-intestinale	Pancreatită acută (după ERCP), durere abdominală, diaree, mărirea în volum a glandelor parotide, hipersecreție salivară, disgeuzie
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem multiform
Tulburări vasculare	Tromboflebită
Investigații diagnostice	Electroencefalogramă anormală, creșterea nivelului amilazei sanguine

Colapsul cardiovascular cu severitate variabilă se poate manifesta imediat, fără semne de atenționare sau poate complica manifestările cardiovasculare menționate în tabelul de mai sus.

Durerea abdominală și diareea, neraportate pentru Xenetix, sunt asociate în principal cu administrarea pe cale orală sau rectală.

Durerea și edemul local pot apărea la locul de injecție, fără extravazarea produsului injectat, și sunt benigne și trecătoare.

În timpul administrării intraarteriale, senzația de durere la nivelul locului de injecție depinde de osmolalitatea produsului injectat.

Artrografie: S-au raportat frecvent cazuri de artralgie în cadrul studiilor clinice.

Histerosalpingografie: S-au raportat frecvent cazuri de durere pelviană.

Reacții adverse la copii

Este de așteptat ca natura reacțiilor adverse asociate cu Xenetix să fie aceeași cu cea a reacțiilor raportate la populația adultă. Frecvența acestora nu poate fi estimată din datele disponibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, pierderile hidro-electrolitice trebuie compensate corespunzător. Funcția renală trebuie supravegheată timp de minimum 3 zile. Dacă este necesar se instituie hemodializa.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast cu iod pentru radiologie, nefrotopice, hidrosolubile, cu osmolaritate mică, codul ATC: V08AB11

Iobitridolul este un mediu de contrast non-ionic, hidrosolubil, cu osmolaritate de 695 mOsm/kg. Datorită caracterului non-ionic, este lipsit de particule încărcate și are o osmolaritate mai mică decât agenții ionici cu o concentrație de iod echivalentă.

Iobitridolul injectabil nu are o farmacologie clinică tipică, acțiunea sa fiind pasivă, de creștere a absorbției de raze X de către țesuturi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Injectat pe cale vasculară, iobitridolul se distribuie în compartimentul intravascular și în spațiul interstițial. La om, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1,8 ore, volumul de distribuție este de 200 ml/Kg iar clearance-ul total mediu este 93 ml/min. Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă (< 2%). Se elimină în principal pe cale renală (filtrare renală fără reabsorbție sau secreție tubulară) sub formă nemodificată. Efectul de diureză osmotică indus de Xenetix 300 este în raport cu osmolaritatea și volumul injectat.

În caz de insuficiență renală, eliminarea produsului se face preponderent pe cale biliară. Substanța este dializabilă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Rezultatele studiilor toxicologice demonstrează absența reacțiilor adverse după administrarea pe cale intravenoasă sau apariția lor în condiții care depășesc cu mult cele aplicate clinic (doze, frecvența administrărilor). După administrare unică a unor doze mari (9 până la 18 g de iod /kg), Xenetix provoacă semne tranzitorii de hipotermie, depresie respiratorie și leziuni histologice dependente de doză în organele țintă (ficat, rinichi) de tip vacuolizare hepatocitară, vacuolizare și ectazie tubulară. După administrarea de doze repetate timp de 28 zile la câine, (2,8 g iod/ kg) s-a observat o degenerescență granulo-vacuolară reversibilă la întreruperea tratamentului.

În caz de extravazare se poate observa iritație locală.

Iobitridolul nu a dovedit potențial teratogen.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.3 Lista excipienților

Edetat de sodiu și calciu,

Clorhidrat de trometamol,

Trometamol,

Acid clorhidric 1M sau hidroxid de sodiu 1M (pentru ajustarea pH-ului),

Apă pentru preparate injectabile

6.4 Incompatibilități

Multe dintre substanțele de contrast radio-opace sunt incompatibile *in vitro* cu unele medicamente antihistaminice și cu multe alte medicamente; de aceea, nu este indicat ca substanțele de contrast să fie amestecate cu alte produse farmaceutice.

6.5 Perioada de valabilitate

3 ani

A se administra imediat după prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, protejat de lumină, în ambalajul original.
Xenetix este destinat unei administrări unice. Soluția rămasă neutilizată trebuie aruncată.
A nu se utiliza decât soluțiile limpezi, lipsite de particule.

Substanțele de contrast iodate pot reacționa cu suprafețele metalice care conțin cupru (alama, de exemplu), de aceea trebuie evitată utilizarea de echipament medical de acest tip în manipularea iobitridolului.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip II de capacitate 60 ml, închise cu dop clorobutilic, sigilate cu capse de aluminiu, conținând 50 ml soluție injectabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip II de capacitate 125 ml, închise cu dop clorobutilic, sigilate cu capse de aluminiu conținând 100 ml soluție injectabilă
Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip II de capacitate 100 ml, închise cu dop clorobutilic, sigilate cu capse de aluminiu conținând 100 ml soluție injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Instrucțiuni privind pregătirea medicamentului în vederea administrării, manipularea sa și eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Guerbet
BP 57400, F- 95943 Roissy CdG Cedex, Franța

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13556/2020/01-02-03

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data autorizării - Septembrie 2006
Data reînnoirii autorizației – Noiembrie 2020

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .