

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

XENETIX 300 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 300 mg joda v obliki 658,1 mg jobitridola.

50 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 15000 mg joda v obliki 32905 mg jobitridola.

100 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 30000 mg joda v obliki 65810 mg jobitridola.

200 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 60000 mg joda v obliki 131620 mg jobitridola.

500 ml raztopine za injiciranje (ena viala) vsebuje 150000 mg joda v obliki 329050 mg jobitridola.

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij (do 3,5 mg na 100 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Viskoznost pri temperaturi 20°C: 11 mPa.s

Viskoznost pri temperaturi 37°C: 6 mPa.s

Osmolalnost: 695 mOsm/kg H₂O

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za diagnostične namene.

Kontrastno sredstvo XENETIX se uporablja za:

- intravenska urografija,
- računalniška tomografija (CT),
- intravenska digitalna subtrakcijska angiografija,
- arteriografija,
- angiokardiografija,
- endosopska retrogradna holangiopankreatografija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerki morajo biti prilagojeni preiskavi in področju telesa, ki ga pregledujete, pa tudi bolnikovi telesni masi in delovanju ledvic, še posebej pri otrocih.

Priporočeni odmerki za intravaskularno uporabo so naslednji:

Indikacije	Srednji odmerek ml/kg	Skupni volumen (min.-maks.) ml
Urografija z : - hitra i.v. - počasna i.v.	1,2 1,6	50-100 100
Računalniška tomografija (CT): - možganov - celega telesa	1,4 1,9	20-100 20-150
Intravenska digitalna subtrakcijska angiografija	1,7	40-270
Arteriografija : - možganska - spodnjih udov	1,8 2,8	42-210 85-300
Angiokardiografija	1,1	70-125
Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija	0,7	<50 ml

Način uporabe

Posebna opozorila za uporabo vial s 500 ml:

Priporočljivo je, da po predrtju zamaška, potrebno količino kontrastnega sredstva izvlečete z ustreznim priborom za neposredno polnjenje mehanske injektorske brizge (samodejna ali ročna brizga).

Natančno upoštevajte navodila izdelovalca glede vsega odpadnega materiala, ki ga je treba zavreči kot je navedeno. Na koncu dneva je treba neuporabljeno kontrastno sredstvo zavreči skupaj z vialo in priborom, ki je nameščen na vialo (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Večja takojšnja ali zapoznela kožna reakcija na injekcijo kontrastnega sredstva XENETIX v anamnezi (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Izražena tirotoksikoza.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obstaja nevarnost alergijske reakcije, ne glede na način uporabe in odmerek zdravila.

Nevarnost alergijskih reakcij, povezanih z lokalno uporabljenimi produkti, za pomotnitev telesnih votlin ni jasna:

- Določeni specifični načini uporabe (artikularno, biliarno, intratekalno, intrauterino itd.) vodijo do različne stopnje sistemske difuzije, kar pomeni, da lahko opazimo sistemske učinke.
- Oralna ali rektalna aplikacija ponavadi pripeljeta do zelo omejene sistemske difuzije. Če je črevesna sluznica normalna, v urinu ne najdemo več kot 5 % uporabljenega odmerka, ostalo pa se izloči z blatom. Nasprotno pa je absorpcija povečana, če je sluznica poškodovana. V primeru perforacije je ta absorpcija hitra in popolna z difuzijo v peritonealno votlino in produkt se izloči z urinom. Pojav sistemskega učinka, ki je odvisen od odmerka, je torej pogojen s stanjem črevesne sluznice.
- Vseeno pa alergijski imunski mehanizem ni odvisen od odmerka in imuno-alergijske reakcije lahko nastopijo kadarkoli, ne glede na pot aplikacije.

Glede na pogostnost in intenziteto neželenih učinkov je tako razlika med:

- produkti, apliciranimi po vaskularni poti, in določenimi lokalnimi postopki uporabe in
- produkti, apliciranimi preko gastrointestinalnega trakta, ki se v normalnih pogojih le malo absorbirajo.

4.4.1. Splošna opozorila za vsa jodirana kontrastna sredstva

4.4.1.1 Opozorila

Ker ni bilo specifičnih študij, mielografija ni indikacija za uporabo kontrastnega sredstva XENETIX.

Vsa jodirana kontrastna sredstva lahko povzročijo večje ali manjše reakcije, ki so lahko smrtno nevarne. Te lahko nastopijo takoj (v 60 minutah) ali pa pozneje (v 7 dneh) in so pogosto nepredvidljive, zato mora biti na voljo urgentna oprema za takojšnjo uporabo.

Za razlago pojavljanja teh reakcij so navajali več mehanizmov:

- direktna toksičnost za žilni epitelj in tkivne proteine,
- farmakološko delovanje, ki povzroči spremembo koncentracije določenih endogenih faktorjev (histamina, frakcij komplemента, vnetnih mediatorjev) in so ga pogosteje opažali pri uporabi hiperosmolarnih kontrastnih sredstev,
- takojšnje alergijske reakcije na kontrastno sredstvo Xenetix, posredovane z IgE (anafilaksija),
- alergijske reakcije s celičnim mehanizmom (zapoznele kožne reakcije).

Bolniki, ki so že imeli reakcijo pri prejemu jodiranega kontrastnega sredstva, imajo večje tveganje, da bodo imeli ponovno reakcijo po prejemu istega ali morda celo drugega jodiranega kontrastnega sredstva, in torej štejejo za rizične bolnike.

4.4.1.2 Jodirana kontrastna sredstva in žleza ščitnica (glejte tudi poglavje 4.4.2.5)

Pomembno je, da pred dajanjem jodiranih kontrastnih sredstev zagotovite, da bolnik ni naročen na scintigrafsko ali biološko preiskavo žleze ščitnice in da ne bo prejel radioaktivni jod v terapevtske namene.

Ne glede na način uporabe zdravila dajanje jodiranih kontrastnih sredstev vpliva na koncentracije hormonov in privzem joda v ščitnico ali metastaze raka ščitnice, dokler se vrednosti joda v seču ne vrnejo na normalo.

4.4.1.3 Druga opozorila

Ekstravazacija je običajen zaplet (0,04 % do 0,9 %) pri intravenskem injiciranju kontrastnih sredstev. Bolj pogosto se pojavi pri izdelkih z visoko osmolalnostjo. Večina poškodb je manjših, vseeno pa pri uporabi kateregakoli jodiranega kontrastnega sredstva lahko pride tudi do resnih poškodb, kot so kožna razjeda, nekroza tkiva in utesnitveni sindrom. Dejavniki tveganja in/ali stopnja poškodbe so odvisni od stanja bolnika (slabe ali krhke žile) in tehnike vnosa (uporaba injektorja za vbrizgavanje, velika količina). Pomembno je te dejavnike prepoznati, glede na stanje optimizirati mesto in način injiciranja ter spremljati injiciranje pred, med in po vnosu kontrastnega sredstva Xenetix.

4.4.2. Previdnostni ukrepi pri uporabi

4.4.2.1. Intoleranca za jodirana kontrastna sredstva

Pred preiskavo:

- ugotovite rizične bolnike z natančnim pregledom anamneze.
Za premedikacijo bolnikov, ki imajo največje tveganje za reakcijo na kontrastno sredstvo (znana intoleranca za jodirano kontrastno sredstvo), so predlagali kortikosteroide in H1 antihistaminike.
Ta zdravila pa bolnika ne varujejo pred pojavom hudega ali smrtnega anafilaktičnega šoka.

Med preiskavo morate upoštevati naslednje ukrepe:

- zdravniški nadzor,
- stalni venski dostop.

Po preiskavi:

- po dajanju kontrastnega sredstva morate bolnika opazovati najmanj 30 minut, ker večina resnih neželenih učinkov nastopi v tem času,
- bolnika morate opozoriti na možnost zapoznelih reakcij (v 7 dneh) (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Hudi kožni neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Xenetix, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih, kot so reakcija na zdravila/izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom ali TEN) in akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), ki so lahko življenjsko ogrožajoči (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Ob uvedbi kontrastnega sredstva je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede pojava hudih kožnih reakcij. Ob sumu na hudo preobčutljivostno reakcijo je treba kontrastno sredstvo Xenetix takoj ukiniti. Če se je pri bolniku z uporabo kontrastnega sredstva Xenetix razvil hud kožni neželeni učinek, se kontrastnega sredstva Xenetix temu bolniku ne sme dati nikoli več (glejte poglavje 4.3).

4.4.2.2. Ledvična insuficienca

Jodirana kontrastna sredstva lahko povzročijo prehodno spremembo delovanja ledvic ali poslabšajo obstoječo ledvično insuficienco.

Preventivni ukrepi so naslednji:

- ugotovite rizične bolnike: z dehidracijo, ledvično insuficienco, sladkorno boleznijo, hudo srčno insuficienco, monoklonalno gamopatijo (multipli mielom, Waldenströmova bolezen), ledvično odpovedjo po prejemu kontrastnega sredstva v pretekli anamnezi, dojenčki, mlajši od enega leta in starostniki z ateromi,
- bolnika po potrebi hidrirajte z uporabo fiziološke raztopine,
- izogibajte se sočasni uporabi z nefrotoksičnimi zdravili. Če se temu ni mogoče izogniti, je potrebno pogosteje laboratorijsko preverjati delovanje ledvic. Zadevna zdravila vključujejo aminoglikozide, organske spojine s platino, velike odmerke metotreksata, pentamidin, foskarnet in nekatera protivirusna sredstva (aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vankomicin, amfotericin B, imunosupresive kot so ciklosporin ali takrolimus, ifosfamid,
- upoštevajte časovni razmik najmanj 48 ur med dvema radiološkima preiskavama z injiciranjem kontrastnega sredstva ali preložite morebitne nove preiskave, dokler se delovanje ledvic na povrne na začetno raven,
- preprečite laktacidozo pri bolnikih s sladkorno boleznijo, zdravljenih z metforminom, in sicer tako, da pri njih spremljate vrednosti kreatinina v serumu. Normalno delovanje ledvic: zdravljenje z metforminom morate začasno ustaviti pred prejemanjem injekcije kontrastnega sredstva in še za najmanj 48 ur potem ali dokler se delovanje ledvic ne povrne na začetno raven. Nenormalno delovanje ledvic: metformin je kontraindiciran. V urgentnih primerih: če je preiskava nujna, uvedite previdnostne ukrepe: ukinite metformin, hidrirajte bolnika, spremljajte delovanja ledvic pri bolniku in preverjajte, ali ima morda znake laktoacidoze.

Bolniki na ledvični dializi lahko prejmejo jodirana kontrastna sredstva, ker se ta odstranjujejo z dializo, vendar se morate pred tem posvetovati z enoto za dializo.

4.4.2.3. Jetrna insuficienca

Če ima bolnik tako jetrno kot ledvično insuficienco, je potrebna posebna pozornost, ker je v tem primeru povečano tveganje za zastajanje kontrastnega sredstva v telesu.

4.4.2.4. Astma

Pred injiciranjem kontrastnega sredstva je priporočljiva stabilizacija astme.

Zaradi povečanega tveganja za pojav bronhospazma je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki so imeli napad astme v 8 dneh pred preiskavo.

4.4.2.5. Motnje delovanja žleze ščitnice

Po injkciji jodiranega kontrastnega sredstva, še posebej pri bolnikih z golšo ali motnjami delovanja ščitnice v pretekli anamnezi, obstaja tveganje bodisi za ponoven izbruh hipertiroze ali za pojav hipotiroze. Obstaja tudi tveganje hipotiroze pri novorojenčkih, ki so prejeli jodirano kontrastno sredstvo ali katerih matere so prejele jodirano kontrastno sredstvo.

Zato je treba ovrednotiti in natančno spremljati delovanje ščitnice pri takih novorojenčkih, da se zagotovi normalno delovanje ščitnice.

4.4.2.6. Srčnožilne bolezni (glejte poglavje 4.8)

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi (kot so zgodnje ali očitno srčno popuščanje, bolezen srčnih arterij (koronaropatija), pljučna hipertenzija, valvulopatija, huda aritmija srca) se po vnosu jodiranega kontrastnega sredstva poveča tveganje za kardiovaskularne reakcije.

Intravazalno injiciranje kontrastnega sredstva lahko pri bolnikih z izraženim ali začetnim srčnim popuščanjem povzroči pljučni edem, medtem ko vnos pri pljučni hipertenziji in bolezni srčnih zaklopk lahko vodi do izrazitih sprememb v hemodinamiki. Pogostnost in stopnja resnosti neželenih učinkov sta v odvisnosti od resnosti srčnih obolenj. V primeru hude in kronične hipertenzije se lahko zaradi vnosa kontrastnega sredstva in zaradi same katetrizacije poveča tveganje za okvaro ledvic.

Ishemične spremembe na EKG in hude motnje srčnega ritma se najpogosteje pojavijo pri starejših in pri bolnikih z srčnimi obolenji. O zelo redkih primerih ventrikularne fibrilacije, ki se je pojavila takoj po vnosu kontrastnega sredstva, so poročali izven konteksta preobčutljivostnih reakcij.

Pri teh bolnikih je treba skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi.

4.4.2.7. Bolezni centralnega živčnega sistema

Za vsak posamezen primer ovrednotite razmerje med koristjo in tveganjem:

- zaradi nevarnosti poslabšanja nevroloških simptomov pri bolnikih s prehodno ishemično možgansko kapjo, akutnim možganskim infarkt, nedavno možgansko krvavitvijo, možganskim edemom ali idiopatsko ali sekundarno epilepsijo (tumor, brazgotina),
- v primeru intraarterijskega injiciranja pri alkoholikih (akutni ali kronični alkoholizem) in pri drugih bolnikih z odvisnostjo od drog.

4.4.2.8. Feokromocitom

Bolniki s feokromocitomom imajo lahko hipertenzivno krizo po intravaskularnem injiciranju kontrastnega sredstva in jih morate pred preiskavo opazovati.

4.4.2.9. Miastenija

Dajanje kontrastnega sredstva lahko poslabša simptome miastenije gravis.

4.4.2.10. Okrepljeni neželeni učinki

Neželeni učinki v zvezi z uporabo kontrastnih sredstev so lahko okrepljeni pri bolnikih, ki so izrazito vzemirjeni, anksiozni ali imajo bolečine. Po potrebi uvedite ustrezno zdravljenje, npr. sedacijo.

4.4.2.11. Pediatrična populacija

Pri otrocih so po izpostavljenosti jodiranim kontrastnim sredstvom poročali o prehodno zmanjšani funkciji ščitnice ali hipotiroidizmu. Po diagnostičnem postopku so to pogosteje opazili pri novorojenčkih in nedonošenčkih ter po postopkih, povezanih z velikimi odmerki. Novorojenčki so lahko izpostavljeni tudi preko matere (glejte poglavje 4.6). Pri novorojenčkih, zlasti nedonošenčkih, ki so bili izpostavljeni jobitridolu, bodisi preko matere med nosečnostjo ali v neonatalnem obdobju, je priporočljivo spremljanje delovanja ščitnice. Pri odkritem hipotiroidizmu, je treba proučiti, ali je potrebno zdravljenje, ter spremljati delovanje ščitnice, dokler se stanje ne normalizira.

4.4.3. Opozorila in previdnostni ukrepi v primeru določenih načinov aplikacije z znatno sistemsko difuzijo

4.4.3.1. Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija (ERCP)

Po preiskavi ERCP obstaja potencialno tveganje za pojav pankreatitisa in/ali povečanje vrednosti amilaze in lipaze v krvi.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 100 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

4.5.1. Zdravila

Metformin pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4 Previdnostni ukrepi pri uporabi - ledvična insuficienca)

Radiofarmacevtiki (glejte poglavje 4.4 Opozorila)

Jodirana kontrastna sredstva spremenijo privzem radioaktivnega joda v ščitnico za več tednov, kar lahko po eni strani vodi do zmanjšane privzema pri scintigrafski preiskavi ščitnice, po drugi strani pa tudi zmanjša učinkovitost zdravljenja z jodom 131. Pri bolnikih, ki so naročeni na scintigrafsko preiskavo ledvic z injiciranjem radiofarmacevtika, ki se izloča v ledvičnih tubulih, je najbolje, da se ta preiskava opravi pred injiciranjem jodiranega kontrastnega sredstva.

Antagonisti receptorjev beta, vazoaktivne snovi, zaviralci angiotenzin konvertaze, antagonisti angiotenzinskih receptorjev

Ta zdravila zmanjšajo učinkovitost srčnožilnega kompenzacijskega mehanizma, ki nastopi med hemodinamičnimi motnjami. Zdravnik mora biti obveščen o jemanju teh zdravil pred injiciranjem in na voljo mora biti ustrezna oprema za intenzivno nego.

Diuretiki

Zaradi nevarnosti za pojav dehidracije zaradi uporabe diuretikov je potrebna rehidracija s fiziološko raztopino pred preiskavo, da bi kar najbolj zmanjšali tveganje za akutno ledvično odpoved.

Interlevkin-2

Tveganje za pojav reakcije na kontrastno sredstvo je povečano v primeru nedavnega zdravljenja z interlevkinom 2 (intravenska uporaba): izpuščaj ali redkeje hipotenzija, oligurija ali ledvična insuficienca.

4.5.2. Druge oblike interakcij

Velike koncentracije jodiranih kontrastnih sredstev v plazmi in seču lahko ovirajo in vitro določanje bilirubina, proteinov in organskih snovi (železa, bakra, kalcija in fosfata). Priporočljivo je, da se ta določanja ne opravljajo v prvih 24 urah po preiskavi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi iobitridola pri nosečnicah ni ali so omejeni (manj kot 300 izidov nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostni se je bolje izogibati uporabi zdravila Xenetix med nosečnostjo.

Prehodna preobremenitev z jodom po dajanju zdravila materi lahko povzroči motnje delovanja ščitnice pri plodu, če je preiskava opravljena po 14. tednu nosečnosti. Glede na reverzibilnost učinka in

pričakovano korist za mater pa je izolirana uporaba jodiranega kontrastnega sredstva upravičena, če je bila indikacija za radiološko preiskavo pri nosečnici natančno ocenjena.

Pri novorojenčkih, ki so bili v maternici izpostavljeni jobitridolu, je priporočljivo spremljati delovanje ščitnice (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Jodirana kontrastna sredstva prehajajo v materino mleko v zelo majhnih količinah. Njihova posamična uporaba pri materi torej pomeni le majhno tveganje za neželene učinke pri dojenčku. Priporočljivo je, da mati preneha dojit za 24 ur po prejemu jodiranega kontrastnega sredstva.

Plodnost

Študija plodnosti na podganah ne kaže učinkov na reproduktivno funkcijo.

4.7 Vplivi na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Med kliničnimi študijami na 905 bolnikih je 11% bolnikov imelo neželene učinke, povezane z vnosom kontrastnega sredstva Xenetix (poleg občutka toplote). Najbolj pogosti so bili bolečina, bolečina na mestu injiciranja, neprijeten okus in slabost.

Neželeni učinki, povezani z uporabo kontrastnega sredstva Xenetix, so praviloma blagi do zmerni in prehodni.

Najpogosteje poročani neželeni učinki med uporabo kontrastnega sredstva Xenetix, odkar je dostopno na trgu, so občutek toplote, bolečina in edem na mestu injiciranja.

Preobčutljivostne reakcije se ponavadi pojavijo takoj (med injiciranjem ali v obdobju ene ure po začetku injiciranja) ali včasih z zakasnitvijo (od ene ure do več dni po injiciranju) v obliki neželenih kožnih reakcij.

Takojšnje reakcije obsegajo enega ali več zaporednih ali sočasnih učinkov. Ponavadi vključujejo kožne reakcije, motnje dihal in/ali srčnožilnega sistema, kar so lahko prvi znaki šoka, ki pa le v redkih primerih lahko povzroči tudi smrt.

V zelo redkih primerih so bolniki s srčnimi obolenji poročali o hudih motnjah srčnega ritma vključno z ventrikularno fibrilacijo, v ali izven konteksta preobčutljivosti (glejte poglavje 4.4.2 Previdnostni ukrepi pri uporabi).

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pogostnosti izhajajo iz podatkov opazovalne študije pri 352.255 bolnikih.

Skupine organskih sistemov	Pogostnost: neželeni učinki
-----------------------------------	------------------------------------

Bolezni imunskega sistema	Redki: preobčutljivost Zelo redki: anafilatični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	Zelo redki: motnje v delovanju ščitnice Neznana: prehodni hipotiroidizem pri novorojenčkih, hipotiroidizem***
Bolezni živčevja	Redki: presinkopa (vazovagalna reakcija), tremor*, parestezija* Zelo redki: koma*, konvulzije*, zmedenost*, motnje vida*, amnezija*, fotofobija*, prehodna slepota*, somnolenca*, vznemirjenost*, glavobol Neznana: omotica**
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki: vrtoglavica Zelo redki: hypacusis (naglušnost)
Srčne bolezni	Redki: tahikardija, bradikardija Zelo redki: zastoj srca, miokardni infarkt (bolj pogost po intrakoronarnem injiciranju), aritmija, ventrikularna fibrilacija, angina pectoris, Torsades de Pointes, koronarni arteriospazem
Žilne bolezni	Redki: hipotenzija, hipertenzija Zelo redki: cirkulatorni kolaps Neznana: cianoza**
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki: dispneja, kašelj, tiščanje v grlu, kihanje Zelo redki: respiratorni zastoj, pljučni edem, bronhospazem, laringospazem, laringealni edem
Bolezni prebavil	Občasni: navzea Redki: bruhanje Zelo redki: bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	Redki: angioedem, urtikarija (lokalizirana ali razširjena), eritem, pruritis Zelo redki: akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza, ekcem, makulopapulozni izpuščaj (vsi kot zapoznele preobčutljivostne reakcije) (glejte poglavje 4.4) Neznana: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4.)
Bolezni sečil	Zelo redki: akutna okvara ledvic, anurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni: občutek vročine Redki: obrazni edem, bolehnost, mrzlica, bolečina na mestu injiciranja Zelo redki: nekroza na mestu injiciranja po ekstravazaciji, vnetje na mestu injiciranja po ekstravazaciji, edem na mestu injiciranja
Preiskave	Zelo redki: zvišan kreatinin v krvi

*Preiskave, med katerimi je koncentracija jodiranega kontrastnega sredstva v krvi cerebralnih arterij visoka.

**O tem so pogosteje poročali v povezavi s preobčutljivostno reakcijo.

***Pri mlajših otrocih so po izpostavljenosti jodiranim kontrastnim sredstvom poročali o prehodnem hipotiroidizmu (glejte poglavje 4.4).

Kompartment sindrom lahko opazite med ekstravazacijo, kot je opisano v poglavju 4.4.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi drugih vodotopnih jodiranih kontrastnih sredstev.

Skupine organskih sistemov	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	Paraliza, pareza, motnje govora
Psihiatrične motnje	Halucinacije
Bolezni prebavil	Akutni pankreatitis (po ERCP), bolečine v trebuhu, driska, povečanje obušesne žleze, povečano izločanje sline, motnje okušanja
Bolezni kože in podkožja	Multiformni eritem
Žilne bolezni	Tromboflebitis
Preiskave	Nenormalen elektroencefalogram, zvišana amilaza v krvi

Do različnih stopenj kardiovaskularnega kolapsa lahko pride nemudoma brez opozorilnih znakov ali pa lahko oteži kardiovaskularne znake navedene v zgornji tabeli.

Bolečine v trebuhu, povezane z drisko, o katerih za kontrastno sredstvo Xenetix niso poročali, so povezane predvsem z dajanjem po peroralni ali rektalni poti.

Lokalna bolečina in edem se lahko pojavita na mestu injiciranja tudi v primeru, ko ni ekstravazacije injiciranega produkta, in sta benigna in prehodna.

Med intraarterijskim vnosom je občutenje bolečine na mestu injiciranja odvisno od osmolalnosti injiciranega sredstva.

Pediatrična populacija

Pričakovan profil neželenih učinkov, povezanih s kontrastnim sredstvom Xenetix, je podoben učinkom, o katerih so poročali pri odraslih. Njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Če bolnik prejme prevelik odmerek kontrastnega sredstva, morate nadomestiti izgubo vode in elektrolitov z ustrežno hidracijo bolnika. Najmanj tri dni morate spremljati delovanje ledvic. Po potrebi lahko opravite hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Jodirana rentgenska kontrastna sredstva; Nefrotropna, nizkoosmolalna rentgenska kontrastna sredstva, vodotopna

Oznaka ATC: V08AB11

Kontrastno sredstvo XENETIX je neionsko vodotopno kontrastno sredstvo z osmolalnostjo 695 mOsm/kg za urografijo in angiografijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

To sredstvo se injicira po intravaskularni poti in se porazdeli v intravaskularnem sistemu in po intersticijskem prostoru.

Presnova in izločanje

Pri človeku je razpolovna doba izločanja kontrastnega sredstva 1,8 h, njegov porazdelitveni volumen je 200 ml/kg in celotni očistek 93 ml/min (srednje vrednosti). Vezava naplazemske beljakovine je zanemarljiva (< 2%).

Izloča se predvsem s sečem (glomerulna filtracija brez tubulne reabsorpcije ali sekrecije), v nespremenjeni obliki. Osmotska diureza, ki jo sproži kontrastno sredstvo XENETIX, je v skladu z njegovo osmolalnostjo in injiciranim volumnom.

V primeru ledvične odpovedi pride do heterotopnega ledvičnega izločanja prek žolča. Jobitridol se lahko odstrani z dializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije z intravenskim načinom uporabe niso pokazale nobenih učinkov, razen pod pogoji, ki so se znatno razlikovali od kliničnih (odmerki, ponavljanje). V primeru iobitridola, tako kot pri vseh vodotopnih neionskih trijodiranih kontrastnih sredstvih, ki se dajejo v velikih enkratnih odmerkih (25 do 50 ml/kg), se ti učinki pojavijo kot prehodni znaki hipotermije, depresije dihanja ali od odmerka odvisni histološki znaki na tarčnih organih (jetra, ledvica), kot sta hepatocelularna vakuolizacija in tubulna ektazija. Dajanje večkratnih velikih odmerkov pri psih v času 28 dni (8 ml/kg) je povzročilo granularno in vakuolarno degeneracijo, ki je bila reverzibilna po ukinitvi terapije.

V primeru perivaskularne infiltracijelahko opazamo lokalno draženje.

Ta snov se ni izkazala za mutageno pod pogoji uporabljenih testov. Študije na živalih niso pokazale toksičnega učinka na plodnost, sposobnost razmnoževanja ter razvoj zarodka in plodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kalcijev edetat

trometamol

trometamolijev klorid

natrijev hidroksid ali klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tip II z zamaškom iz klorobutilne gume.

Škatla z vialo s 50 ml raztopine za injiciranje.

Škatla z vialo s 100 ml raztopine za injiciranje.

Škatla z vialo z 200 ml raztopine za injiciranje.

Škatla z vialo s 500 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Viale s 50, 100 in 200 ml:

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Posebna opozorila za vialo s 500 ml:

Priporočljivo je, da po predrtju zamaška, potrebno količino kontrastnega sredstva izvlečete z ustreznim priborom za neposredono polnjenje mehanske injektorske brizge (samodejna ali ročna brizga).

Natančno upoštevajte navodila izdelovalca glede vsega odpadnega materiala, ki ga je treba zavreči kot je navedeno. Na koncu dneva je treba neuporabljeno kontrastno sredstvo zavreči skupaj z vialo in priborom, ki je nameščen na vialo (glejte poglavje 4.2).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Guerbet
BP 57400
F-95943 Roissy CdG Cedex, Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

50 ml: H/99/01678/001

100 ml: H/99/01678/002

200 ml: H/99/01678/003

500 ml: H/99/01678/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.11.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 8.6.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.04.2023