ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1.  ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

XENETIX 300 (300 mg I/ml), Ενέσιμο διάλυμα

# 2.   ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 658,1 mg ιοβιτριδόλης, που αντιστοιχούν σε 300 mg ιωδίου

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Μέγεθος φιάλης** | **20 ml** | **50 ml** | **60 ml** | **100 ml** | **150 ml** | **200 ml** | **500 ml** |
| Δραστικό συστατικό :Iοβιτριδόλη (INN)αντιστοιχούν σε ιώδιο | 13,16 g6 g | 32,90 g15 g | 39,49 g18 g | 65,81 g30 g | 98,71 g45 g | 131,66 g50 g | 329 g150 g |

Έκδοχο με γνωστή δράση: Νάτριο (έως 3,5 mg ανά 100 mL)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

# 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

1. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1  Θεραπευτικές ενδείξεις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Για ενήλικες και παιδιά που πρόκειται να υποβληθούν σε:

* ενδοφλέβια ουρογραφία
* ολόσωμη αξονική τομογραφία CT συμπεριλαμβανομένης και αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου
* ενδοαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία
* αρτηριογραφία
* αγγειοκαρδιογραφία
* αρθρογραφία
* υστεροσαλπιγγογραφία

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Οι δόσεις πρέπει να καθορίζονται ανάλογα με την εξέταση και την περιοχή που ερευνάται, καθώς επίσης και ανάλογα με το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία του κάθε ατόμου, ιδιαίτερα στα παιδιά.

Οι παρακάτω δόσεις συνιστώνται:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ενδείξεις** | **Μέση δόση (ml/kg)** | **Ολικός όγκος****(min/max) ml** |
| Ουρογραφία |  |  |
| με ταχεία IV έγχυση | 1,2 | 50-100 |
| με αργή IV έγχυση | 1,6 | 100 |
|  |  |  |
| Αξονική τομογραφία εγκεφάλου | 1,4 | 20-100 |
| Ολόσωμη αξονική τομογραφία | 1,9 | 20-150 |
|  |  |  |
| Ενδοαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) | 1,7 | 40-270 |
|  |  |  |
| Αρτηριογραφία |  |  |
| Εγκεφαλική αρτηριογραφία | 1,8 | 45-210 |
| Αρτηριογραφία κάτω σκέλους | 2,8 | 85-300 |
|  |  |  |
| Αγγειοκαρδιογραφία | 1,1 | 70-125 |

Προτεινόμενη δοσολογία για ενδοκοιλοτική χρήση:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ενδείξεις** | **Μέση δόση (ml)** | Παρατηρήσεις |
|  |  |  |
| Αρθρογραφία | 5-20 | όγκος προσαρμοσμένος στην άρθρωση |
|  |  |  |
|  |  |  |
| Υστεροσαλπιγγογραφία | 5-20 | προσαρμογή στον όγκο της μήτρας |
|  |  |  |

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην ιοβιτριδόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα

Ιστορικό άμεσων σοβαρών αντιδράσεων ή καθυστερημένων δερματικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.8) κατά την ένεση Xenetix

Έκδηλη θυρεοτοξίκωση

Υστεροσαλπιγγογραφία κατά τη διάρκεια της κύησης

* 1. **Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά την χρήση**

Υπάρχει κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης ή τη δόση.

Ο κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζεται με προϊόντα που χορηγούνται τοπικά για την ακτινοσκιερή απεικόνιση των σωματικών κοιλοτήτων δεν είναι σαφής:

α) Η χορήγηση μέσω ορισμένων συγκεκριμένων οδών (αρθρικής, χοληφόρου, ενδομήτριας οδού, κ.λπ.) οδηγεί σε ποικίλους βαθμούς συστημικής διάχυσης, δηλ. ενδέχεται να παρατηρηθούν συστημικές επιδράσεις.

β) Η από του στόματος ή το ορθό χορήγηση οδηγεί συνήθως σε πολύ περιορισμένη συστημική διάχυση. Εάν ο εντερικός βλεννογόνος είναι φυσιολογικός, ποσότητα όχι μεγαλύτερη του 5% της χορηγηθείσας δόσης εντοπίζεται στα ούρα και η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα. Αντίθετα, η απορρόφηση αυξάνεται εάν ο βλεννογόνος έχει υποστεί βλάβη. Σε περίπτωση διάτρησης, η απορρόφηση είναι ταχεία και συνολική, μέσω διάχυσης στην περιτοναϊκή κοιλότητα και το προϊόν αποβάλλεται στα ούρα. Συνεπώς, η εμφάνιση δοσοεξαρτώμενων συστημικών επιδράσεων εξαρτάται από την κατάσταση του εντερικού βλεννογόνου.

γ) Ωστόσο, ο ανοσοαλλεργικός μηχανισμός δεν είναι δοσοεξαρτώμενος και ανοσοαλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να προκύψουν ανά πάσα στιγμή, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης.

Συνεπώς, όσον αφορά τη συχνότητα και την ένταση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, υπάρχει διαφορά μεταξύ:

• προϊόντων που χορηγούνται μέσω αγγειακών οδών και ορισμένων τοπικών οδών και

• προϊόντων που χορηγούνται μέσω της γαστρεντερικής οδού, τα οποία απορροφώνται ελάχιστα μόνο υπό φυσιολογικές συνθήκες.

**4.4.1. Γενικές παρατηρήσεις για όλα τα ιωδιούχα σκιαγραφικά**

**4.4.1.1 Προειδοποιήσεις**

Ελλείψει ειδικών μελετών, η μυελογραφία δεν αποτελεί ένδειξη για το Xenetix.

Όλα τα ιωδιούχα σκιαγραφικά ενδέχεται να προκαλέσουν ελάσσονες ή μείζονες αντιδράσεις που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να εμφανιστούν άμεσα (εντός 60 λεπτών) ή με καθυστέρηση (έως 7 ημέρες). Συχνά είναι απρόβλεπτες.

Λόγω του κινδύνου μείζονων αντιδράσεων, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης έκτακτης ανάγκης για άμεση χρήση.

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι μηχανισμοί για την επεξήγηση της εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων:

• Άμεση τοξικότητα που επηρεάζει το αγγειακό ενδοθήλιο και τις ιστικές πρωτεΐνες.

• Φαρμακολογική δράση που τροποποιεί τη συγκέντρωση συγκεκριμένων ενδογενών παραγόντων (ισταμίνη, παράγοντες συμπληρώματος, μεσολαβητές φλεγμονής) και παρατηρείται πιο συχνά με υπερωσμωτικά σκιαγραφικά.

• Άμεσες IgE-μεσολαβούμενες αλλεργικές αντιδράσεις στο σκιαγραφικό Xenetix (αναφυλαξία)

• Αλλεργικές αντιδράσεις με μηχανισμό κυτταρικού τύπου (καθυστερημένες δερματικές αντιδράσεις)

Οι ασθενείς στους οποίους έχει ήδη εμφανιστεί μια αντίδραση κατά τη χορήγηση του ιωδιούχου σκιαγραφικού διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μιας άλλης αντίδρασης μετά τη χορήγηση του ίδιου ή πιθανώς διαφορετικού ιωδιούχου σκιαγραφικού και επομένως θεωρούνται ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

**Ιωδιούχα σκιαγραφικά και θυρεοειδής (βλ. επίσης παράγραφο 4.4.1.2 Δυσλειτουργία θυρεοειδούς)**

Πριν από τη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού, πρέπει να βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής δεν έχει προγραμματιστεί για σπινθηρογραφική εξέταση ή για εργαστηριακές εξετάσεις που σχετίζονται με το θυρεοειδή ή για λήψη ραδιενεργού ιωδίου για θεραπευτικούς σκοπούς.

Η χορήγηση σκιαγραφικών μέσω οποιασδήποτε οδού διαταράσσει τις συγκεντρώσεις των θυρεοειδικών ορμονών και την πρόσληψη ιωδίου από το θυρεοειδή ή από τις μεταστάσεις του καρκίνου του θυρεοειδούς, έως ότου τα επίπεδα του ιωδίου στα ούρα να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

**Άλλες προειδοποιήσεις**

Η εξαγγείωση είναι μια συνήθης επιπλοκή (0,04% έως 0,9%) της ενδοφλέβιας ένεσης σκιαγραφικών. Είναι συχνότερη με προϊόντα υψηλής ωσμωτικότητας. Οι περισσότερες βλάβες είναι ήσσονος σημασίας, ωστόσο ενδέχεται να προκληθούν σοβαροί τραυματισμοί, όπως εξέλκωση του δέρματος, νέκρωση ιστού και σύνδρομο διαμερίσματος, με οποιοδήποτε ιωδιούχο σκιαγραφικό. Ο κίνδυνος ή/και οι παράγοντες σοβαρότητας εξαρτώνται από τον ασθενή (καταστάσεις ανεπαρκών ή εύθραυστων αγγείων) και την τεχνική χορήγησης (χρήση αυτόματου εγχυτή, μεγάλος όγκος). Είναι σημαντικό να αναγνωρισθούν αυτοί οι παράγοντες, και να βελτιστοποιηθεί το σημείο ένεσης και η τεχνική αντίστοιχα καθώς και η παρακολούθηση της ένεσης πριν από, κατά τη διάρκεια και μετά την ένεση του Xenetix.

**4.4.1.2 Προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Δυσανεξία σε ιωδιούχα σκιαγραφικά:**

Πριν από την εξέταση:

• Προσδιορίστε τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο με την ακριβή εξέταση του ιστορικού τους.

Συνιστάται η χρήση κορτικοστεροειδών και αντισταμινικών τύπου H1 ως προληπτική φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για αντιδράσεις δυσανεξίας (ιστορικό δυσανεξίας σε ιωδιούχο σκιαγραφικό). Ωστόσο, αυτά δεν αποτρέπουν την εμφάνιση σοβαρού ή μοιραίου αναφυλακτικού σοκ.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, πρέπει να τηρούνται τα παρακάτω μέτρα:

• Ιατρική παρακολούθηση

• Μόνιμη φλεβική προσπέλαση

Μετά την εξέταση:

• Μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 30 λεπτά, καθώς οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται εντός αυτού του χρονικού διαστήματος.

• Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα καθυστερημένων αντιδράσεων (για διάστημα έως επτά ημερών) (βλ. παράγραφο 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες).

**Νεφρική ανεπάρκεια**

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μπορεί να προκαλέσουν παροδική μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια. Στα προληπτικά μέτρα περιλαμβάνονται τα εξής:

• Αναγνωρίστε τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, δηλ. τους ασθενείς που είναι αφυδατωμένοι ή που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, μονοκλωνική γαμμαπάθεια (πολλαπλό μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom), με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας μετά τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών, παιδιά κάτω του ενός έτους και ηλικιωμένους ασθενείς με αθηρωματική νόσο.

• Διασφαλίστε επαρκή ενυδάτωση όταν είναι απαραίτητο με διάλυμα φυσιολογικού ορού.

• Αποφεύγετε συνδυασμούς νεφροτοξικών φαρμάκων. Εάν δεν είναι δυνατό να αποφευχθεί αυτός ο συνδυασμός, πρέπει να εντατικοποιηθεί η εργαστηριακή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. Στα φάρμακα αυτά συμπεριλαμβάνονται οι αμινογλυκοσίδες, τα σύμπλοκα οργανοπλατινών, οι υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, η πενταμιδίνη, η φοσκαρνέτη και ορισμένα αντιικά φάρμακα [ακυκλοβίρη, γανκυκλοβίρη, βαλακυκλοβίρη, αδεφοβίρη, κιδοφοβίρη, τενοφοβίρη], η βανκομυκίνη, η αμφοτερικίνη B, τα ανοσοκατασταλτικά, όπως κυκλοσπορίνες ή τακρόλιμους, ιφοσφαμίδη).

•Αφήστε τουλάχιστον 48 ώρες μεταξύ δύο ακτινογραφικών εξετάσεων με εγχύσεις σκιαγραφικών ή αναβάλετε τυχόν νέα εξέταση μέχρι η νεφρική λειτουργία να επανέλθει στις αρχικές τιμές.

•Αποτρέψτε τη γαλακτική οξέωση σε διαβητικούς που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη παρακολουθώντας τα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού. Φυσιολογική νεφρική λειτουργία: η θεραπεία με μετφορμίνη πρέπει να ανασταλεί πριν από την έγχυση σκιαγραφικού και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά ή μέχρι την αποκατάσταση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία: δεν ενδείκνυται η χορήγηση μετφορμίνης. Σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης: εάν η εξέταση είναι υποχρεωτική, πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις, δηλ. διακοπή της χορήγησης μετφορμίνης, ενυδάτωση του ασθενή, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και έλεγχος για σημεία γαλακτικής οξέωσης.

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, καθώς τα σκιαγραφικά αποβάλλονται μέσω της αιμοκάθαρσης. Απαιτείται προηγούμενη έγκριση από το τμήμα αιμοκάθαρσης.

**Ηπατική ανεπάρκεια**

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, διαβήτη ή δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Πρέπει να διασφαλίζεται επαρκής ενυδάτωση σε όλους τους ασθενείς πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού και ιδιαίτερα σε ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ή διαβήτη, στους οποίους είναι σημαντική η διατήρηση της ενυδάτωσης για την ελαχιστοποίηση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.

**Άσθμα**

Συνιστάται η σταθεροποίηση του άσθματος πριν από την ένεση ιωδιούχου σκιαγραφικού.

Λόγω του αυξημένου κινδύνου βρογχόσπασμου, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από ασθματικές κρίσεις εντός οκτώ ημερών πριν από την εξέταση.

**Δυσλειτουργία θυρεοειδούς**

Μετά την ένεση ιωδιούχου σκιαγραφικού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βρογχοκήλη ή ιστορικό θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, υπάρχει κίνδυνος είτε έξαρσης υπερθυρεοειδισμού, είτε ανάπτυξης υποθυρεοειδισμού. Επίσης, υπάρχει κίνδυνος υποθυρεοειδισμού σε νεογνά που έχουν λάβει ή που η μητέρα τους έχει λάβει ιωδιούχο σκιαγραφικό.

**Σοβαρές καρδιαγγειακές νόσοι**

Σε ασθενείς με ήπια ή εμφανή καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσο, πνευμονική υπέρταση, βαλβιδοπάθεια και σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών αντιδράσεων είναι αυξημένος μετά τη χορήγηση ενός ιωδιούχου σκιαγραφικού παράγοντα. Η ενδοαγγειακή ένεση του σκιαγραφικού μέσου ενδέχεται να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα σε ασθενείς με έκδηλη ή αρχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η χορήγηση σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης και διαταραχών της καρδιακής βαλβίδας ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντικές αλλαγές στην αιμοδυναμική. Η συχνότητα και ο βαθμός σοβαρότητας φαίνεται να σχετίζονται με τη σοβαρότητα των καρδιακών διαταραχών. Σε περίπτωση σοβαρής και χρόνιας υπέρτασης, ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης που οφείλεται στη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου καθώς και στον ίδιο τον καθετηριασμό μπορεί να είναι αυξημένος. Ισχαιμικές αλλαγές στο ΗΚΓ και σοβαρές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού παρατηρούνται πιο συχνά σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή νόσο. Πολύ σπάνια περιστατικά κολπικής μαρμαρυγής που παρουσιάστηκαν αμέσως μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου έχουν αναφερθεί εκτός του πλαισίου των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

(Βλέπε παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)

Για τους ασθενείς αυτούς είναι σημαντική η προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους.

**Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος**

Η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να αξιολογείται σε κάθε περίπτωση:

• λόγω του κινδύνου επιδείνωσης των νευρολογικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, οξύ εγκεφαλικό έμφρακτο, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, εγκεφαλικό οίδημα ή ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή επιληψία (καρκινικός όγκος, ουλώδης ιστός).

• εάν χρησιμοποιείται ενδαρτηριακή χορήγηση σε αλκοολικούς ασθενείς (οξύς ή χρόνιος αλκοολισμός) και σε ασθενείς εθισμένους σε ναρκωτικές ουσίες.

**Φαιοχρωμοκύττωμα**

Οι ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα μπορεί να παρουσιάσουν υπερτασική κρίση μετά από ενδαγγειακή χορήγηση σκιαγραφικού και πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την εξέταση.

**Μυασθένεια**

Τα συμπτώματα της μυασθένειας Gravis ενδέχεται να επιδεινωθούν με τη χορήγηση σκιαγραφικού.

**Επίταση ανεπιθύμητων ενεργειών**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μπορεί να επιδεινωθούν σε ασθενείς με έκδηλη ανησυχία, άγχος και άλγος. Ενδέχεται να απαιτείται κατάλληλη διαχείριση, όπως νάρκωση.

**4.4.2. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση για συγκεκριμένες οδούς χορήγησης με σημαντική συστημική διάχυση**

**4.4.2.1. Προϊόντα που χορηγούνται μέσω ενδομήτριας οδού**

Αντενδείξεις

Κύηση για υστεροσαλπιγγογραφία.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση του προϊόντος

Κατά τη λήψη του ιστορικού και με κατάλληλες εξετάσεις, ελέγχετε συστηματικά εάν υπάρχει πιθανότητα εγκυμοσύνης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Εάν απαιτείται έκθεση του γυναικείου γεννητικού συστήματος σε ακτίνες Χ, πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά η σχέση οφέλους-κινδύνου.

Σε περίπτωση φλεγμονής ή οξείας πυελικής λοίμωξης, η υστεροσαλπιγγογραφία μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**4.5.1 Φαρμακευτικά προϊόντα**

**+ Μετφορμίνη σε διαβητικούς** (βλ. παράγραφο 4.4 Προφυλάξεις κατά τη χρήση — νεφρική ανεπάρκεια).

**+ Ραδιοφάρμακα** (βλ. παράγραφο 4.4 Προειδοποιήσεις)

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά τροποποιούν τη πρόσληψη ραδιενεργού ιωδίου από το θυρεοειδή για αρκετές εβδομάδες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει αφενός σε μειωμένη πρόσληψη στο σπινθηρογράφημα του θυρεοειδούς και αφετέρου σε μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ιώδιο 131. Σε ασθενείς στους οποίους έχει προγραμματιστεί να υποβληθούν σε σπινθηρογράφημα νεφρών με ένεση ραδιοφαρμάκου που απεκκρίνεται από τα νεφρικά σωληνάρια, η εξέταση συνιστάται να πραγματοποιείται πριν από την ένεση του ιωδιούχου σκιαγραφικού.

**+ Β-αναστολείς,** αγγειοδραστικές ουσίες, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης.

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μειώνουν την αποτελεσματικότητα των μηχανισμών καρδιαγγειακής αντιρρόπησης που παρατηρούνται σε αιμοδυναμικές διαταραχές. Ο ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη του το γεγονός αυτό πριν από την ένεση του ιωδιούχου σκιαγραφικού και πρέπει να διατίθεται κατάλληλος εξοπλισμός εντατικής θεραπείας.

**+ Διουρητικά**

Λόγω του κινδύνου αφυδάτωσης που προκαλείται από τα διουρητικά, πρέπει να πραγματοποιείται επανυδάτωση με νερό και ηλεκτρολύτες πριν από την εξέταση, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

**+ Ιντερλευκίνη 2**

Ο κίνδυνος εμφάνισης αντιδράσεων σε σκιαγραφικά μπορεί να αυξηθεί εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί πρόσφατα σε θεραπεία με ιντερλευκίνη 2 (ενδοφλέβια οδός), δηλ. εξάνθημα ή πιο σπάνια, υπόταση, ολιγουρία ή ακόμη και νεφρική ανεπάρκεια.

**4.5.2. Άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Οι υψηλές συγκεντρώσεις ιωδιούχων σκιαγραφικών στο πλάσμα και στα ούρα ενδέχεται να επηρεάσουν τον *in vitro* προσδιορισμό χολερυθρίνης, πρωτεϊνών και ανόργανων ουσιών (σίδηρος, χαλκός, ασβέστιο και φωσφορικό άλας). Συνιστάται οι προσδιορισμοί αυτοί να μη διεξάγονται εντός 24 ωρών μετά την εξέταση.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

***Εμβρυοτοξικότητα***

Μελέτες σε ζώα δεν έχουν καταδείξει τερατογόνες επιδράσεις.

Ελλείψει οποιωνδήποτε τερατογόνων επιδράσεων σε είδη ζώων, δεν αναμένεται τερατογόνος επίδραση σε ανθρώπους. Μέχρι σήμερα, οι ουσίες που προκαλούν δυσμορφίες σε ανθρώπους αποδεικνύονται πάντα τερατογόνες σε ζώα κατά τη διάρκεια μελετών που έχουν διεξαχθεί σε δύο είδη.

***Εμβρυοτοξικότητα (για το κύημα)***

Η παροδική υπερφόρτωση με ιώδιο μετά τη χορήγηση στη μητέρα μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του θυρεοειδούς του εμβρύου, εάν η εξέταση πραγματοποιηθεί αργότερα από 14 εβδομάδες αμηνόρροιας. Ωστόσο, εν όψει της αναστρεψιμότητας της επίδρασης και του αναμενόμενου οφέλους για τη μητέρα, η μεμονωμένη χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού δικαιολογείται εάν η ένδειξη για την ακτινολογική εξέταση σε έγκυο γυναίκα έχει αξιολογηθεί προσεκτικά. Ωστόσο, η έκθεση σε ακτίνες Χ θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οποτεδήποτε αυτό είναι δυνατόν.

Το Xenetix 300 δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην υστεροσαλπιγγογραφία σε επιβεβαιωμένη ή με υποψία εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4.2).

***Μεταλλαξιογόνος δράση και γονιμότητα***

Το προϊόν δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνο στις δοκιμαστικές συνθήκες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε.

Δεν διατίθενται δεδομένα για την αναπαραγωγική λειτουργία.

***Γαλουχία***

Τα ιωδιούχα σκιαγραφικά απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα μόνο σε πολύ μικρές ποσότητες. Επομένως, η μεμονωμένη χορήγηση στη μητέρα ενέχει μικρό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο βρέφος. Συνιστάται η διακοπή του θηλασμού για 24 ώρες μετά τη χορήγηση του ιωδιούχου σκιαγραφικού.

* 1. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

 Δεν υπάρχουν.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε 905 ασθενείς, το 11% των ασθενών εμφάνισαν ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με τη χορήγηση Xenetix (εκτός του αισθήματος θερμότητας), με πιο συνηθισμένη την εμφάνιση άλγους στο σημείο της έγχυσης, άσχημης γεύσης και ναυτίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του Xenetix είναι σε γενικές γραμμές ήπιες έως μέτριες, και παροδικές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται πιο συχνά κατά τη χορήγηση του Xenetix από την κυκλοφορία του στην αγορά είναι η αίσθηση θερμότητας και άλγους και η εμφάνιση οιδήματος στο σημείο της έγχυσης.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρουσιάζονται συνήθως αμέσως (κατά την ένεση ή εντός μίας ώρας μετά την έναρξη της ένεσης) ή ορισμένες φορές με καθυστέρηση (μίας ώρας έως πολλών ημερών μετά την έγχυση) και στην περίπτωση αυτή εμφανίζονται με τη μορφή δερματικών ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Οι άμεσες αντιδράσεις περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες, διαδοχικές ή ταυτόχρονες επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων συνήθως δερματικών αντιδράσεων, αναπνευστικών ή/και καρδιαγγειακών διαταραχών, που αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις καταπληξίας και σπάνια μπορεί να είναι μοιραίες.

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού συμπεριλαμβανομένης της κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς που έπασχαν από καρδιακές νόσους, στο πλαίσιο καθώς και εκτός του πλαισίου αντίδρασης υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.4 Προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα με τις παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως 1<1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως 1<1/100), σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες που παρουσιάζονται προκύπτουν από δεδομένα μιας μελέτης παρακολούθησης που διεξήχθη σε 352.255 ασθενείς.

|  |  |
| --- | --- |
| Κατηγορία οργάνου συστήματος | Συχνότητα: ανεπιθύμητη ενέργεια |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες: υπερευαισθησία Πολύ σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση |
| Διαταραχές ενδοκρινικού συστήματος | Πολύ σπάνιες: διαταραχή θυρεοειδούς |
| Διαταραχές νευρικού συστήματος | Σπάνιες: προλιποθυμικό επεισόδιο (πνευμονογαστρικά συμπτώματα αδιαθεσίας), τρόμος\*, παραισθησία\*Πολύ σπάνιες: κώμα\* , σπασμοί\*, σύγχυση\*, διαταραχές όρασης\*, αμνησία\*, φωτοφοβία\*, παροδική τύφλωση\*, νυσταγμός\*, ανησυχία\*, κεφαλαλγία |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Σπάνιες: ίλιγγοςΠολύ σπάνιες: διαταραχές ακοής |
| Καρδιακές διαταραχές | Σπάνιες: ταχυκαρδίαΠολύ σπάνιες: καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου (πιο συχνά μετά από ενδοστεφανιαία έγχυση), αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, στηθάγχη |
| Αγγειακές διαταραχές | Σπάνιες: υπόταση Πολύ σπάνιες: κυκλοφορική κατάρρειψη |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Σπάνιες: δύσπνοια, βήχας, σφίξιμο στο φάρυγγα, φτέρνισμαΠολύ σπάνιες: αναπνευστική ανακοπή, πνευμονικό οίδημα, βρογχόσπασμος, λαρυγγόσπασμος, λαρυγγικό οίδημα  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Όχι συχνές: ναυτίαΣπάνιες: έμετοςΠολύ σπάνιες: κοιλιακό άλγος |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Σπάνιες: αγγειοοίδημα, κνίδωση (τοπική ή εκτεταμένη), ερύθημα, κνησμόςΠολύ σπάνιες: Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση, σύνδρομο Stevens-Johnson, σύνδρομο Lyell, έκζεμα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (όλες ως καθυστερημένες αντιδράσεις υπερευαισθησίας) |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Πολύ σπάνιες: οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ανουρία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Όχι συχνές: αίσθημα καύσουΣπάνιες: οίδημα προσώπου, αδιαθεσία, ρίγος, άλγος στο σημείο της έγχυσηςΠολύ σπάνιες: νέκρωση στο σημείο της έγχυσης με επακόλουθη εξαγγείωση, φλεγμονή στο σημείο της έγχυσης με επακόλουθη εξαγγείωση, οίδημα στο σημείο της έγχυσης |
| Έρευνες | Πολύ σπάνιες: αύξηση κρεατινίνης στο αίμα |

\*Εξετάσεις κατά τη διάρκεια των οποίων υπάρχει υψηλή συγκέντρωση ιωδιούχου σκιαγραφικού στο αρτηριακό αίμα του εγκεφάλου

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για άλλα υδατοδιαλυτά ιωδιούχα σκιαγραφικά.

|  |  |
| --- | --- |
| Κατηγορία οργάνου συστήματος | Συχνότητα: ανεπιθύμητη ενέργεια |
| Αγγειακές διαταραχές | Παράλυση, πάρεση, παραισθήσεις, διαταραχές λόγου |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Οξεία παγκρεατίτιδα (μετά από Ενδοσκοπική Παλίνδρομο Χολάγγειο-Παγκρεατογραφία, ERCP), κοιλιακό άλγος, διάρροια, διόγκωση παρωτίδων, υπερέκκριση σιέλου, δυσγευσία  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Πολύμορφο ερύθημα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Θρομβοφλεβίτιδα |
| Έρευνες | Μη φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, αυξημένο επίπεδο αμυλάσης στο αίμα |

Καρδιαγγειακή κατάρρειψη ποικίλης σοβαρότητας ενδέχεται να παρατηρηθεί αμέσως χωρίς προειδοποιητικά σημεία ή μπορεί να περιπλέξει τις καρδιαγγειακές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν στον παραπάνω πίνακα.

Το κοιλιακό άλγος και η διάρροια, τα οποία δεν έχουν αναφερθεί για το Xenetix, συνδέονται κυρίως με τη χορήγηση μέσω της στοματικής ή της ορθικής οδού.

Ενδέχεται να παρατηρηθεί τοπικό άλγος και οίδημα στο σημείο της ένεσης του εγχυόμενου προϊόντος χωρίς εξαγγείωση και είναι καλοήθη και παροδικά.

Κατά τη διάρκεια της ενδαρτηριακής χορήγησης, η αίσθηση του άλγους στο σημείο της ένεσης εξαρτάται από την ωσμωτικότητα του εγχυόμενου προϊόντος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με συγκεκριμένες εξετάσεις:

- Αρθρογραφία: Η αρθραλγία ήταν συχνά παρατηρούμενη κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (4%).

- Υστεροσαλπιγγογραφία: Ο πυελικός πόνος ήταν συχνά παρατηρούμενος κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών (3%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά

Η αναμενόμενη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με το Xenetix είναι ίδια με εκείνη των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται σε ενήλικες. Η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογιστεί βάσει των διαθέσιμων στοιχείων.

**4.9 Υπερδοσολογία**

 Σε περίπτωση χορήγησης πολύ υψηλής δόσης σκιαγραφικού, η απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών πρέπει να αντισταθμιστεί με κατάλληλη επανυδάτωση. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον τρεις ημέρες. Μπορεί να πραγματοποιηθεί αιμοκάθαρση, εάν απαιτείται.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

* 1. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Το Xenetix 300 είναι μη ιονικό, υδατοδιαλυτό, τρι-ιωδιούχο χαμηλής οσμωτικότητας σκιαγραφικό μέσο για ουρο-αγγειακές εξετάσεις. Το μόριο της ιοβιτριδόλης χαρακτηρίζεται από την εξισορροπημένη και τη σταθερή υδροφιλία του.

Η μελέτη για τη συνολική ασφάλεια όσον αφορά στις αιμοδυναμικές, καρδιαγγειακές, βρογχοπνευμονικές, νεφρικές, νευρολογικές και αιμορρεολογικές παραμέτρους, έδειξε ότι το προφίλ της ιοβιτριδόλης είναι ίδιο ή ανώτερο αυτού των μη ιονικών υδατοδιαλυτών τρι-ιωδιούχων χαμηλής οσμωτικότητας σκιαγραφικών μέσων, κυρίως ως προς τις καρδιαγγειακές και νευρολογικές παραμέτρους ή συγκρίσιμο με εκείνο ενός διαλύματος αναφοράς (νεφρική ασφάλεια).

* 1. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Όταν ενίεται ενδοφλεβίως, η ιοβιτριδόλη κατανέμεται στο αγγειακό σύστημα και το διάμεσο χώρο. Αποβάλλεται ταχύτατα στην αμετάβλητο μορφή του, δια μέσου της ουρικής απέκκρισης (σπειραματική διήθηση χωρίς σωληναριακή επαναρρόφηση ή έκκριση). Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, συμβαίνει απέκκριση δια άλλης οδού, δια μέσου της χολικής οδού. Η ιοβιτριδόλη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

* 1. **Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τοξικολογικές μελέτες μέσω της ενδοφλέβιας οδού, δεν απεκάλυψαν καμία δράση εκτός από όταν η ουσία, χορηγήθηκε υπό συνθήκες που αξιοσημείωτα διέφεραν εκείνων των κλινικών (δόσεις, επανάληψη). Στην περίπτωση της ιοβιτριδόλης, όπως και με όλους τους υδατοδιαλυτούς μη ιονικούς τρι-ιωδιούχους σκιαγραφικούς παράγοντες που χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες (25 έως 50 ml/kg) σε εφάπαξ δόσεις, αυτές οι δράσεις εμφανίζονται ως παροδικά σημεία  υποθερμίας, αναπνευστικής καταστολής ή δοσοεξαρτώμενα ιστολογικά ευρύματα στα όργανα στόχους (ήπαρ, νεφρούς), όπως σχηματισμός ηπατοκυτταρικών κενοτοπίων και σωληναριακή εκτασία. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση μεγάλων δόσεων (8 ml/kg) σε σκύλους για 28 ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα κοκκιώδη κενοτοπιώδη σωληναριακή εκφύλιση, η οποία ήταν αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Τοπικός ερεθισμός μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις περιαγγειακής διήθησης. Η ουσία δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνος στις συνθήκες που δοκιμάστηκε. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογόνο δράση.

**6.   ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδοχών**

Disodium calcium edetate

Trometamol hydrochloride

Trometamol

HCL / NaOH (για τη ρύθμιση του pH)

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Για την αποφυγή οιουδήποτε κινδύνου ασυμβατότητας, δεν πρέπει να ενίεται κανένα άλλο φάρμακο με την ίδια σύριγγα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30ο C με προστασία από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

- Γυάλινα φιαλίδια από γυαλί τύπου ΙΙ (20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 500 ml) με πώματα από ελαστικό χλωροβουτύλιο.

- Πλαστική σύριγγα (από πολυπροπυλένιο).

- Πλαστική (από πολυβινυλοχλωρίδιο συσκευή έγχυσης καθετήρας και σετ επέκτασης.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Ειδικές προφυλάξεις για τη χρήση του περιέκτη των 500 mL:

Συνιστάται η εξαγωγή του σκιαγραφικού μετά την πρώτη διάτρηση του πώματος με την κατάλληλη συσκευή. Πρέπει να τηρούνται με ακρίβεια οι Οδηγίες για τη Χρήση που παρέχονται από τον κατασκευαστή όλων των αναλώσιμων υλικών που χρησιμοποιούνται. Στο τέλος της ημέρας, κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορριφθεί.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**HOSPITAL LINE A.E**.

K. Παλαμά 36, 14343 Ν. Χαλκηδόνα

Τηλ.: 210-2502021

E-mail: info@hospital-line.gr

**8.  ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

32979/95/07-03-96, (Αρχική χορήγηση)

8531/6.2.2007, (Ομαδική επ’αόριστον ανανέωση)

**9.  ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ**

07/03/96 / 6/2/2007

**10.  ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**