

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

XENETIX 300 mg I/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 300 mg joda u obliku jobitridola.

	50 ml	100 ml	200 ml	500 ml
Djelatna tvar				
Jobitridol	32,90 g	65,81 g	131,62 g	329,00 g
Sadržaj joda	15,00 g	30,00 g	60,00 g	150,00 g

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij (do 3,50 mg na 100 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

Osmolalnost: 695 mOsm.kg⁻¹

Viskozitet pri 20°C: 11 mPa.s

Viskozitet pri 37°C: 6 mPa.s

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Kontrastno sredstvo za:

- intravensku urografiju
- kompjutoriziranu tomografiju
- digitalnu angiografiju
- arteriografiju
- angiokardiografiju
- endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju
- artrografiju
- histerosalpingografiju

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se mora prilagoditi samom postupku ispitivanja i području koje se ispituje, ovisno o tjelesnoj težini i funkciji bubrega bolesnika, posebice kod djece.

Preporučene srednje terapijske doze za intravaskularnu primjenu:

Indikacija	Srednja terapijska doza (ml/kg)	Ukupni volumen (min/max) ml
Intravenska urografija - brza i.v. inj. - spora i.v. inj.	1,2 1,6	50-100 100
Kompjutorizirana tomografija - mozga - cijelog tijela	1,4 1,9	20-100 20-150
Digitalna angiografija	1,7	40-270
Arteriografija - cerebralna - donjih ekstremiteta	1,8 2,8	42-210 85-300
Angiokardiografija	1,1	70-125
Endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija	0,7	< 50 mL

Preporučene srednje doze za intrakavitarnu primjenu:

Indikacija	Srednji volumen (ml)	Komentar
Artrografija	5-20	Volumen prilagoditi zglobu
Histerosalpingografija	5-20	Prilagoditi volumenu uterusa

Način primjene

Xenetix 300 mgI/ml otopina za injekcije se primjenjuje intravaskularno, intrauterino i intraartikularno.

Otopinu za injekciju potrebno je vizualno pregledati prije primjene. Smije se primijeniti samo bistra otopina bez vidljivih čestica.

Gumeni čep treba dezinficirati antiseptikom nakon uklanjanja plastične zaštitne kapice, a prije svake primjene kontrastnog sredstva.

Upute proizvođača za medicinske proizvode koji se koriste za primjenu kontrastnog sredstva potrebno je strogo slijediti.

Upute za ručnu primjenu jedne doze:

Otopinu je potrebno izvući kroz čep pomoću sterilne štrcaljke i jednokratne igle u količini potrebnoj za pretragu i odmah je injektirati. Svu neiskorištenu preostalu količinu kontrastnog sredstva nakon pretrage treba odbaciti (vidjeti dio 6.6).

Upute za više-pacijentnu primjenu iz boca sa 100 ml i više:

Kontrastno sredstvo treba primijeniti pomoću automatskog injektora odobrenog za više-pacijentnu primjenu.

Čep boce je potrebno probušiti samo jednom.

Veza između injektora i pacijenta (linija za pacijenta) mora biti zamijenjena nakon svakog pacijenta.

Veznu liniju i sve jednokratne elemente sustava za injektiranje treba zbrinuti u skladu s uputama proizvođača.

Potrebno je slijediti upute proizvođača automatskog injektora. Svu neiskorištenu preostalu količinu kontrastnog sredstva na kraju dana treba odbaciti (vidjeti dio 6.6).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- prethodne trenutne ili odgođene kožne reakcije na Xenetix 300 injekcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- manifestna tireotoksikoza
- histerosalpingografija tijekom trudnoće

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Postoji rizik od pojave alergijske reakcije, bez obzira na način primjene ili dozu lijeka.

Rizik od alergijskih reakcija povezan s kontrastnim sredstvom primijenjenim lokalno za opacifikaciju tjelesnih šupljina nije potpuno jasan:

- a) Primjena određenim specifičnim putevima (artikularno, bilijarno, intratekalno, intrauterino itd.) rezultira različitim stupnjevima sistemske difuzije, tj. moguće je primijetiti sistemske učinke.
- b) Oralna ili rektalna primjena obično rezultiraju vrlo ograničenom sistemskom difuzijom. Kad je gastrointestinalna sluznica normalna, u urinu nije moguće detektirati više od 5% primijenjene doze, dok se ostatak eliminira fecesom. Naprotiv, apsorpcija se povećava ako je sluznica oštećena. U slučaju perforacije, apsorpcija je brza i potpuna s difuzijom u peritonealnu šupljinu te se proizvod eliminira putem urina. Stoga, pojava o dozi ovisnih sistemskih učinaka ovisi o stanju gastrointestinalne sluznice.
- c) Međutim, alergijski imunološki mehanizam nije ovisan o dozi te se imuno-alergijske reakcije uvijek mogu javiti, bez obzira na odabrani način primjene.

Dakle, sa stanovišta učestalosti i intenziteta nuspojava postoje razlike između:

- kontrastnih sredstava primijenjenih vaskularnim putem i nekim lokalnim putevima, i
- kontrastnih sredstava primijenjenih putem gastrointestinalnog trakta, a koja se vrlo slabo apsorbiraju pod normalnim uvjetima

4.4.1. Opće napomene za sva jodna kontrastna sredstva

4.4.1.1 Posebna upozorenja

Zbog nepostojanja specifičnih ispitivanja, mijelografija nije indikacija za XENETIX.

Sva jodna kontrastna sredstva mogu dovesti do slabijih ili jačih reakcija koje mogu biti opasne po život. Ove reakcije mogu biti trenutne (unutar 60 minuta nakon primjene) ili odgođene (unutar 7 dana od primjene) i često su nepredvidive.

Zbog rizika pojave jačih reakcija, oprema za hitno oživljavanje uvijek treba biti spremna.

Identificirano je nekoliko mehanizama koji objašnjavaju pojavu ovih reakcija:

- direktni toksični učinak na vaskularni endotel i tkivne proteine
- farmakološko djelovanje koje modificira koncentracije nekih endogenih faktora (histamina, faktora komplementa, medijatora upale) primijećeno je češće kod uporabe hiperosmolarnih kontrastnih sredstava
- trenutne alergijske reakcije posredovane IgE protutijelima na kontrastno sredstvo XENETIX (anafilaksija)
- stanicama posredovana preosjetljivost (odgođene kožne reakcije)

Kod bolesnika koji su već imali reakciju na prethodnu primjenu jodnih kontrastnih sredstava, postoji povećani rizik ponavljanja reakcije nakon primjene jednakog kontrastnog sredstva, ili pak nekog drugog jodnog kontrastnog sredstva. Takvi se bolesnici smatraju osobama s povećanim rizikom za pojavu reakcije.

4.4.1.2 Jodna kontrastna sredstva i tiroidna žlijezda (vidjeti dio 4.4. 2.5)

Prije primjene jodnih kontrastnih sredstava važno je utvrditi da se kod bolesnika ne predviđa scintigrafski pregled, biološki pregled tiroidne žlijezde ili da bolesnik ne treba primiti radioaktivni jod u terapijske svrhe.

Bilo koji način primjene jodnih kontrastnih sredstava narušava koncentraciju hormona i prihvata joda od strane tiroidne žlijezde ili metastaza tiroidnog karcinoma, sve dok se nivo joda u urinu ne vrati na normalne vrijednosti.

4.4.1.3 Ostala upozorenja

Ekstravazacija nije učestala komplikacija intravenske primjene kontrastnog sredstva (0.04% do 0.9%). Javlja se češće kod primjene hiperosmolalnih kontrastnih sredstava. Većina ozljeda su manjeg opsega, iako se mogu javiti i teške ozljede kao što je kožni ulkus, nekroza tkiva i sindrom odjeljka („compartment“ sindrom) pri primjeni bilo kojeg jodnog kontrastnog sredstva. Faktori rizika i/ili težine ovise o samom bolesniku (tanke krvne žile, slab bolesnik) i korištenoj tehnici (upotreba automatskih injektora, velikog volumena). Vrlo je važno unaprijed procijeniti sve rizične faktore te sukladno tome optimizirati mjesto injekcije i prilagoditi tehniku primjene, te pratiti bolesnika prije, tijekom i nakon injekcije Xenetix 300.

4.4. 2. Mjere opreza pri uporabi

4.4. 2.1. Nepodnošljivost jodnih kontrastnih sredstava

Prije obavljanja pretrage:

- potrebno je identificirati rizične bolesnike detaljnom anamnestičkom obradom.

Kortikosteroidi i H1 antihistaminici preporučuju se za premedikaciju bolesnika s najvećim rizikom mogućih reakcija na kontrastna sredstva (poznata nepodnošljivost jodnih kontrastnih sredstava). Međutim, ovi lijekovi ne mogu zaštititi bolesnike od pojave ozbiljnog ili smrtonosnog anafilaktičkog šoka.

Za vrijeme pretrage potrebno je osigurati:

- medicinski nadzor

- održavanje intravenoznog puta za hitno liječenje u slučaju reakcije

Nakon obavljene dijagnostičke procedure:

- nakon primjene kontrastnog sredstva, bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 30 minuta jer se u tom periodu javlja većina ozbiljnih nuspojava
- bolesnik mora biti informiran o mogućim odgođenim reakcijama (unutar 7 dana nakon pretrage) (vidjeti dio 4.8)

Teške kožne nuspojave

Teške kožne nuspojave koje mogu ugroziti život, kao što su reakcija na lijek/osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), Stevens-Jonson sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom ili TEN) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), prijavljene su u bolesnika koji su primali Xenetix (vidjeti dio 4.8). Na početku liječenja treba upozoriti bolesnike na znakove i simptome teških kožnih reakcija te ih pomno nadzirati radi pojave istih. Potrebno je prekinuti primjenu Xenetixa odmah nakon pojave sumnje na tešku reakciju preosjetljivosti. Ako se u bolesnika pojavi teška kožna nuspojava kod primjene Xenetixa, Xenetix se nikad više ne smije ponovno primijeniti u tog bolesnika (vidjeti dio 4.3).

4.4. 2.2. Insuficijencija bubrega

Jodna kontrastna sredstva mogu inducirati prolazne promjene funkcije bubrega ili pogoršati ranije postojeću insuficijenciju bubrega.

Preventivne mjere uključuju:

- Identificiranje rizičnih bolesnika, tj. onih s dehidracijom ili renalnom insuficijencijom, diabetesom, teškim zatajenjem srca, monoklonalnom gamopatijom (multipli mijelom, Waldenström-ova makroglobulinemija), anamnestičkim podacima o renalnoj insuficijenciji nakon primjene kontrastnih sredstava; djeca mlađa od godinu dana i stariji bolesnici s ateromom.
- Ako je potrebno, hidracija s fiziološkom otopinom.
- Izbjegavanje istodobne primjene nefrotoksičnih lijekova. Ako to nije moguće izbjeći, laboratorijsko praćenje funkcije bubrega mora biti učestalije. Lijekovi na koje se to odnosi su aminoglikozidi, tvari s platinom, visoke doze metotreksata, pentamidina, foskarneta i određenih antivirusa (aciklovir, ganciklovir, valaciklovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vankomicin, amfotericin B, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, ifosfamid.
- Razmak između dvije radiološke pretrage uz primjenu kontrastnog sredstva od najmanje 48 sati ili odgađanje nove pretrage dok se ne uspostavi normalna funkcija bubrega.
- Sprečavanje laktacidoze u bolesnika s dijabetesom, koji uzimaju metformin, mjerenjem razine serumskog kreatinina.

Bolesnici s dijabetesom koji primaju metformin:

Intravaskularna primjena jodnih kontrastnih sredstava može dovesti do akutne promjene bubrežne funkcije te je povezana s laktacidozom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koji primaju metformin. Kako bi se spriječila laktacidoza kod bolesnika s dijabetesom koji uzimaju metformin, potrebno je prije intravaskularne primjene jednog kontrastnog sredstva odrediti koncentraciju serumskog kreatinina.

a) Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega (eGFR više od 60 ml/min/1.73m²) mogu nastaviti uzimati metformin normalno.

b) Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1.73m²; kronična bolest bubrega stupnja 3)

- Bolesnici koji intravenski primaju kontrastno sredstvo, a eGFR im je jednak ili veći od 45 ml/min/1.73m² mogu nastaviti normalno uzimati metformin.

- Bolesnici koji intraarterijski primaju kontrastno sredstvo te bolesnici koji intravenski primaju kontrastno sredstvo, a eGFR im je između 30 i 44 ml/min/1.73m², moraju prestati uzimati metformin 48 sati prije primjene kontrastnog sredstva. Liječenje metforminom se može ponovno započeti 48 sati nakon primjene kontrastnog sredstva ako je serumski kreatinin/eGFR nepromijenjen u usporedbi s razinama prije pretrage.
- c) U bolesnika s eGFR ispod 30 ml/min/1.73m² (kronična bolest bubrega stupnja 4 i 5) ili bolesnika s interkurentnom bolesti koja uzrokuje oštećenje funkcije jetre ili hipoksiju, metformin je kontraindiciran, a jodna kontrastna sredstva treba izbjegavati.
- d) U bolesnika koji su hitni slučajevi liječenje metforminom treba prekinuti od trenutka primjene kontrastnog sredstva. Nakon postupka bolesnika treba nadzirati zbog moguće pojave znakova laktacidoze. Liječenje metforminom se može ponovno započeti 48 sati nakon primjene kontrastnog sredstva ako je serumski kreatinin/eGFR nepromijenjen u usporedbi s razinama prije pretrage.

Bolesnici na hemodijalizi mogu primiti jodna kontrastna sredstva jer se ona uklanjaju dijalizom. Potrebno je dobiti prethodno odobrenje specijalista za hemodijalizu.

4.4. 2.3. Insuficijencija jetre

Posebna pažnja je potrebna kod bolesnika s renalnom i jetrenom insuficijencijom, s obzirom da je u tim slučajevima rizik od retencije kontrastnih sredstava povećan.

4.4. 2.4. Astma

Preporučuje se stabilizacija astmatičnih bolesnika prije primjene jodnih kontrastnih sredstava. Zbog povećanog rizika od razvoja bronhospazama, s posebnom pažnjom se pristupa bolesnicima koji su imali astmatične napade unutar 8 dana prije primjene jodnog kontrastnog sredstva.

4.4. 2.5. Poremećaj funkcije štitne žlijezde

Nakon primjene jodnog kontrastnog sredstva, posebno u bolesnika s gušom ili ranijim poremećajem funkcije štitne žlijezde, postoji rizik od pojave hipertireoze ili razvoja hipotireoze. Također postoji rizik od hipotireoze u novorođenčadi koja su primala ili čije su majke primale jodna kontrastna sredstva. Radi osiguranja normalne funkcije štitnjače u takve novorođenčadi, ista mora biti procijenjena i pozorno nadzirana.

4.4. 2.6. Kardiovaskularne bolesti (vidjeti dio 4.8)

Kod bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (kao što su rano ili očito zatajenje srca, koronaropatija, pulmonalna hipertenzija, valvulopatija, srčane aritmije), rizik od pojave kardiovaskularnih reakcija povećan je nakon primjene jodnih kontrastnih sredstava. Intravaskularna primjena kontrastnog sredstva može uzrokovati plućni edem kod bolesnika s manifestnim ili početnim zatajenjem srca budući da primjena kod plućne hipertenzije i poremećaja srčanih zalistaka može rezultirati vidljivim promjenama u hemodinamici. Učestalost i težina ovih nuspojava ovise o stupnju i težini kardiovaskularnih poremećaja. U slučaju teške i kronične hipertenzije, rizik od oštećenja funkcije bubrega zbog primjene kontrastnog sredstva, a posebno zbog kateterizacije, može biti povećan. Ishemijske EKG promjene i teške aritmije su najčešće opažene u starijih i srčanih bolesnika. Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi ventrikularne fibrilacije izvan konteksta reakcija preosjetljivosti odmah nakon primjene kontrastnog sredstva. Potrebno je pažljivo procijeniti odnos rizika i koristi kod takvih bolesnika.

4.4. 2.7. Poremećaji središnjeg živčanog sustava

Kod primjene jobitridola prijavljena je encefalopatija (vidjeti dio 4.8). Encefalopatija inducirana kontrastnim sredstvom može se manifestirati simptomima i znakovima neurološke disfunkcije, kao što su glavobolja, poremećaj vida, kortikalna sljepoća, konfuzija, napadaji, gubitak koordinacije, hemipareza, afazija, nesvjestica, koma i cerebralni edem. Simptomi se obično javljaju u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon primjene jobitridola i općenito nestaju u roku od nekoliko dana.

Čimbenici koji povećavaju propusnost krvno-moždane barijere olakšavaju prolazak kontrastnog sredstva u cerebralno tkivo, što može dovesti do reakcija središnjeg živčanog sustava, npr. do encefalopatije. Ako se sumnja na encefalopatiju uzrokovanu kontrastnim sredstvom, potrebno je započeti s primjenom odgovarajućeg liječenja i ne smije se ponovno primijeniti jobitridol.

Za svakog bolesnika je potrebno procijeniti omjer koristi i rizika:

- zbog rizika pogoršanja neuroloških simptoma u bolesnika s prolaznim ishemičnim napadajem, akutnim cerebralnim infarktom, nedavnim intrakranijalnim hemoragijama, cerebralnim edemom, idiopatskom ili sekundarnom (tumor, ožiljak) epilepsijom
- u slučaju primjene intra-arterijskih injekcija kod bolesnika pod utjecajem alkohola (akutni ili kronični alkoholizam) i drugih ovisnika o lijekovima

4.4. 2.8. Feokromocitom

U bolesnika koji boluju od feokromocitoma može se razviti hipertenzivna kriza nakon intravaskularne primjene kontrastnog sredstva te se moraju kontrolirati prije obavljanja pretraga.

4.4. 2.9. Miastenija gravis

Primjena kontrastnog sredstva može pogoršati simptome miastenije gravis.

4.4. 2.10. Pojačavanje nuspojava

Nuspojave povezane s primjenom jednog kontrastnog sredstva mogu se pojačati u bolesnika koji su izrazito agitirani, anksiozni ili pate od jakih bolova. Može biti potrebno primijeniti određene mjere poput sedacije.

4.4. 2.11. Pedijatrijska populacija

Prolazna supresija štitnjače ili hipotireoza uočena je kod djece nakon izlaganja jodnom kontrastnom sredstvu. Češće je uočeno kod novorođenčadi i nedonoščadi te nakon postupaka povezanih s višim dozama. Novorođenčad može biti izložena i preko majke tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6). Kod novorođenčadi, osobito nedonoščadi, koja su bila izložena jobitridolu, bilo preko majke tijekom trudnoće ili u neonatalnom razdoblju, preporučuje se praćenje funkcije štitnjače. Ako se otkrije hipotireoza, treba razmotriti potrebu daljnjeg liječenja i nadzirati funkciju štitnjače dok se ne normalizira.

4.4. 2.12. Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u 100ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.4.3 Upozorenja i mjere opreza kod uporabe određenim specifičnim putovima primjene s naznačenom sistemskom difuzijom

4.4.3.1 Proizvodi primijenjeni intrauterinim putem

Kontraindikacije

Histerosalpingografija je kontraindicirana u trudnoći.

Mjere opreza pri uporabi

Kod svih žena u reproduktivnoj dobi treba sistematski provjeriti mogućnost trudnoće (razgovorom i prikladnim testom za trudnoću). Pažljivo treba procijeniti potrebu izlaganja ženskog reproduktivnog sustava rendgenskom zračenju kad se važe između koristi i rizika za bolesnicu.

U bolesnica kod kojih postoji akutna upala zdjelice ili infekcija, histerosalpingografiju se smije izvesti samo nakon pažljive procjene odnosa koristi i rizika za bolesnicu.

4.4.3.2. Endoskopska retrogradna pankreatografija (ERP)

Kod bolesnika s akutnim pankreatitisom potreban je poseban oprez.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

4.5.1. Interakcije s drugim lijekovima

+ **Metformin** kod bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.4.; Insuficijencija bubrega)

Primjena jodnih kontrastnih sredstava može rezultirati prolaznim poremećajem bubrežne funkcije, što može dovesti do laktacidoze u bolesnika s dijabetesom koji uzimaju metformin.

+ **Radiofarmaceutici** (vidjeti dio 4.4; upozorenja)

Jodna kontrastna sredstva kroz period od nekoliko tjedana narušavaju prihvrat radioaktivnog joda u tiroidnu žlijezdu, što može rezultirati smanjenim prihvatom joda prilikom scintigrafskog pregleda tiroidne žlijezde, a isto tako može narušiti učinkovitost liječenja jodom 131. Kod bolesnika kod kojih je potrebno učiniti scintigrafiju bubrega injekcijom radiofarmaceutika koji se luče kroz renalne tubule, preporučljivo je ovaj dijagnostički zahvat izvesti prije davanja injekcije jodnog kontrastnog sredstva.

+ **Beta blokatori, vazoaktivni lijekovi, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, blokatori angiotenzin receptora:**

Ovi lijekovi smanjuju djelotvornost kardiovaskularnih kompenzacijskih mehanizama koji se mogu javiti za vrijeme hemodinamskih poremećaja. Liječnik prije primjene kontrastnih sredstava mora biti o tome informiran i pripremiti odgovarajuću opremu za reanimaciju u slučaju razvoja hemodinamskih poremećaja.

+ **Diuretici:**

Zbog rizika od dehidracije uzokovane diureticima, rehidracija s vodom i elektrolitima mora se provesti prije davanja jodnog kontrastnog sredstva kako bi se ograničio rizik od akutnog zatajenja bubrega.

+ **Interleukin-2:**

Rizik od razvoja reakcija na kontrastna sredstva (osip ili mnogo rjeđe hipotenzija, oligurija ili renalna insuficijencija) povećava se u slučajevima nedavnog tretmana s interleukinom-2 (intravenski put primjene).

4.5.2. Drugi oblici interakcija

Visoke koncentracije jodnih kontrastnih sredstava u plazmi i urinu mogu interferirati s *in vitro* određivanjem bilirubina, proteina i anorganskih tvari (željezo, bakar, kalcij i fosfati); ove pretrage ne preporučuju se unutar 24 sata nakon primjene kontrastnog sredstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi jobitridola u trudnica ili su limitirani (manje od 300 ishoda trudnoće). Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Kao preventivna mjera, preferira se izbjegavanje primjene Xenetixa tijekom trudnoće.

Prolazno preopterećenje jodom nakon primjene ovog proizvoda kod majke može voditi ka fetalnom distiroidizmu, ako se pregled provede nakon 14 tjedana trudnoće. Međutim, u smislu reverzibilnosti učinka i očekivane koristi za majku, izolirana primjena jednog kontrastnog sredstva je opravdana ako je indikacija za radiološki pregled trudnice pažljivo procijenjena.

U novorođenčadi koja je bila izložena jobitridolu u maternici, preporučuje se pratiti funkciju štitnjače (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Ekskrecija jednog kontrastnog sredstva u majčino mlijeko je vrlo mala. Posljedično, izolirana primjena majci uključuje i manji rizik od razvoja nuspojava za dojenče. Preporučuje se privremeno prekinuti dojenje na 24 sata nakon intravenozne primjene jednog kontrastnog sredstva.

Plodnost

Studija na štakorima ne ukazuje na učinke na reproduktivnu funkciju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8. Nuspojave

Tijekom kliničkih studija na 905 bolesnika, 11% bolesnika prijavilo je nuspojave povezane s primjenom Xenetixa. Osim osjećaja topline, najčešće nuspojave su bile osjećaj boli, bol na mjestu injekcije, loš okus u ustima i mučnina.

Nuspojave povezane s primjenom Xenetixa obično su slabijeg do srednjeg intenziteta i prolazne.

Najčešće zabilježene nuspojave tijekom primjene Xenetixa nakon stavljanja u promet su osjećaj topline, bol i edem na mjestu injekcije.

Reakcije preosjetljivosti obično se javljaju trenutno (tijekom injekcije ili tijekom 1 sata od početka injekcije) ili su ponekad odgođene (1 sat do nekoliko dana nakon injekcije), i tada se javljaju u obliku neželjenih kožnih reakcija.

Trenutne reakcije obuhvaćaju jednu ili nekoliko uzastopnih ili istodobnih nuspojava koje najčešće uključuju kožne reakcije, respiratorne i/ili kardiovaskularne poremećaje, koji mogu biti prvi znakovi šoka koji rijetko može biti i fatalan.

Teški poremećaji rada srca, uključujući ventrikularnu fibrilaciju, rijetko su zabilježeni kod srčanih bolesnika, u i izvan konteksta preosjetljivosti (vidjeti dio 4.4; Mjere opreza).

Nuspojave prikazane u tablici razvrstane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećoj učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Prikazana učestalost je izvedena iz podataka dobivenih iz opservacijskih studija koje su uključivale 352.255 bolesnika.

Organski sustav	Nuspojave i učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko: reakcije preosjetljivosti Vrlo rijetko: anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Endokrini poremećaji	Vrlo rijetko: poremećaj štitnjače Nepoznato: prolazna hipotireoza u novorođenčadi, hipotireoza***
Poremećaji živčanog sustava	Rijetko: presinkopa (vazovagalna reakcija), tremor*, parestezija* Vrlo rijetko: koma*, konvulzije*, konfuzija*, poremećaji vida*, amnezija*, fotofobija*, prolazna sljepoća*, somnolencija*, agitacija*, nemir*, glavobolja Nepoznato: omaglica**, encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom*****
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko: vrtoglavica Vrlo rijetko: oštećenje sluha
Srčani poremećaji	Rijetko: tahikardija, bradikardija Vrlo rijetko: srčani zastoj, infarkt miokarda (češće se javlja nakon intrakoronarne injekcije), aritmija, ventrikularna fibrilacija, angina pectoris, torsades de pointes, koronarni arteriospazam
Krvožilni poremećaji	Rijetko: hipotenzija, hipertenzija Vrlo rijetko: cirkulatorni kolaps Nepoznato: cijanoza**
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Rijetko: dispneja, kašalj, osjećaj stezanja u grlu, kihanje Vrlo rijetko: respiratorni arrest, plućni edem, bronhospazam, laringospazam, laringealni edem
Poremećaji probavnog sustava	Manje često: mučnina Rijetko: povraćanje Vrlo rijetko: bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko: angioedem, urtikarija (lokalizirana ili opsežna), eritem, pruritus Vrlo rijetko: akutna generalizirana egzantematозна pustuloza, Stevens-Johnson sindrom, Lyellov sindrom, ekcem, makulopapilarni egzantem (sve kao odgođene reakcije preosjetljivosti) (vidjeti dio 4.4)

	Nepoznato: reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, anurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često: osjećaj vrućine Rijetko: facijalni edem, malaksalost, zimica, bol na mjestu injekcije Vrlo rijetko: nekroza na mjestu injekcije zbog ekstravazacije, upala na mjestu injekcije zbog ekstravazacije, edem na mjestu injekcije
Pretrage	Vrlo rijetko: povećana vrijednost kreatinina u krvi

* Pretrage tijekom kojih je koncentracija jednog kontrastnog sredstva u arterijskoj krvi visoka.

** Češće prijavljivano u kontekstu reakcije preosjetljivosti.

*** Prolazna hipotireoza uočena je kod mlađe djece nakon izlaganja jednom kontrastnom sredstvu (vidjeti dio 4.4.).

**** Encefalopatija uzrokovana kontrastnim sredstvom može se manifestirati simptomima i znakovima opisanima u dijelu 4.4.

Kompartiment sindrom može biti uočen nakon ekstravazacije kao što je opisano u dijelu 4.4.

Sljedeće nuspojave zabilježene su nakon primjene drugih vodotopivih kontrastnih sredstava:

Organski sustav	Nuspojave
Poremećaji živčanog sustava	Paraliza, pareza, poremećaji govora
Psijihijatrijski poremećaji	Halucinacija
Poremećaji probavnog sustava	Akutni pankreatitis (nakon ERCP), bol u abdomenu, dijareja, povećanje parotidne žlijezde, hipersekrecija salivarne žlijezde, disgeuzija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritema multiforme
Krvožilni poremećaji	Tromboflebitis
Pretrage	Poremećene vrijednosti elektroencefalograma, povećana vrijednost amilaza u krvi

Opis odabranih nuspojava

Kardiovaskularni kolaps može se pojaviti odmah bez posebnih znakova upozorenja, ili može zakomplicirati kardiovaskularne nuspojave navedene u tablici.

Bol u abdomenu povezana s dijarejom, koja nije prijavljena za Xenetix, vezana je većinom za primjenu oralnim ili rektalnim putem.

Lokalna bol i edem mogu se pojaviti na mjestu injekcije bez ekstravazacije te su dobroćudne i prolaznog karaktera.

Tijekom intra-arterijske primjene, osjećaj boli na mjestu injekcije ovisi o osmolalnosti kontrastnog sredstva.

Pedijatrijska populacija

Očekivana priroda nuspojava povezanih s primjenom Xenetixa slična je kao i kod odraslih. Njihova učestalost ne može se procijeniti iz dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Kod primjene vrlo visokih doza kontrastnog sredstva, potrebno je odgovarajućom rehidracijom nadoknaditi gubitak vode i elektrolita. Funkciju bubrega treba nadzirati kroz najmanje tri dana. Prema potrebi se može izvršiti hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Kontrastna sredstva; vodotopiva, nefrotropna, niskoosmolalna sredstva, ATK oznaka: V08AB11

Xenetix 300 mgI/ml otopina za injekciju je neionsko, vodotopivo kontrastno sredstvo za urografiju i angiografiju, osmolalnosti 695 mOsm/kg.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon intravaskularne primjene, jobitridol se distribuira vaskularnim sustavom i intersticijskim prostorom. Poluvrijeme eliminacije jobitridola je 1,8 sati, volumen distribucije je 200 ml/kg i srednja vrijednost renalne ekskrecije je 93 ml/min. Vezivanje za proteine je neznatno (<2%). Jobitridiol se uglavnom eliminira putem bubrega u nepromijenjenom obliku (glomerularnom filtracijom bez tubularne reapsorpcije ili sekrecije).

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, eliminacija se odvija putem biliarnog trakta. Može se ukloniti iz organizma dijalizom.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti jobitridol je primjenjivan intravenskim putem i nisu zabilježeni toksični učinci osim u uvjetima koji su bili drugačiji od kliničkih (doze, ponavljana primjena). U slučaju jobitridola, kao i za sva vodotopiva neionska trijodna kontrastna sredstva primjenjena u jednokratnoj dozi velikog volumena (25 do 50 ml/kg), ovi učinci se javljaju kao prolazni znakovi hipotermije, respiratorne depresije ili dozno-ovisne histološke lezije na ciljnim organima (jetra, bubrezi) kao što je hepatocelularna vakuolizacija te tubularna ektazija.

Višestrukom primjenom visoke doze u pasa (8 ml/kg) u trajanju od 28 dana zabilježene su promjene u granularnoj i vakuolarnoj degeneraciji za koje je utvrđeno da su reverzibilne nakon prestanka primjene.

Lokalne iritacije mogu se primjetiti u slučajevima ekstravazacije. Nije utvrđeno da je tvar mutagena u uvjetima korištenih testova. U ispitivanjima na životinjama nije dokazan toksičan učinak na plodnost, reproduktivnu sposobnost i embrio-fetalni razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev kalcijev edetat

Trometamol
Trometamolklorid
Kloridna kiselina ili natrijev hidroksid
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa II s 50 ml otopine, zatvorena čepom od klorbutilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom zaštitinom kapicom, 1 bočica u kutiji.

Staklena boca tipa II sa 100 ml otopine, zatvorena čepom od klorbutilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom zaštitinom kapicom (s plastičnim držačem za bocu), 1 boca u kutiji.

Staklena boca tipa II s 200 ml otopine, zatvorena čepom od klorbutilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom zaštitinom kapicom (s plastičnim držačem za bocu), 1 boca u kutiji.

Staklena boca tipa II s 500 ml otopine, zatvorena čepom od klorbutilne gume, aluminijskim prstenom i plastičnom zaštitnom kapicom (s plastičnim držačem za bocu), 1 ili 10 boca u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pharmacol d.o.o.
Šestinski dol 62
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-019109441

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.02.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05. lipnja 2025.