XENETIX® 350
lobitridol
350 mg I/mL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XENETIX® 350 (350 mg de iodo/ml), solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Contenido en 100 mL de solución:
lobitridol 76,78 g (767,8 mg/mL)
cantidad equivalente de iodo 35,00 g (350,0 mg/mL)
• Contenido de iodo por mililitro: 350 mg

• Viscosidad a 20 °C: 21 mPa.s
• Viscosidad a 37 °C: 10 mPa.s
• Osmolalidad: 915 mOsm / kg H2O
Excipiente(s) con efecto conocido: sodio (hasta 3,5 mg por 100 mL).
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Medio de contraste destinado a los siguientes usos:
• urografía intravenosa
• tomografía computarizada
• angiografía digital por vía intravenosa
• arteriografía
• angiocardiografía

4.2. Posología y forma de administración

Las dosis se deben adaptar en función de la exploración y las áreas que se deban opacificar, así como del peso y la función renal del sujeto, especialmente en el caso de los niños.

Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media mL/kg	Volumen total (mín-máx) mL
Urografía intravenosa	1,0	50-100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	 1,0 1,8	 40-100 90-180
Angiografía digital por vía intravenosa.	2,1	95-250
Arteriografía: - periférica - extremidades inferiores - abdominal	 2,2 1,8 3,6	 105-205 80-190 155-330
Angiocardiografía - adultos - niños	 1,9 4,6	 65-270 10-130

4.3. Contraindicaciones

• Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes.
• Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada (ver sección 4.8) tras la inyección de XENETIX® 350.
• Tirotoxicosis franca.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

• Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.
• El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:
a) La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.
b) La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces. Sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, con paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. Por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva.
c) El mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración.
Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen:
• las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales;
• las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos.
Se debe monitorear la función tiroidea en los neonatos expuestos a medios de contraste yodados (MCI).

4.4.1. Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados

4.4.1.1 Advertencias:

En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de XENETIX®.
Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles.
El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.
Se han postulado muchos mecanismos:
• toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares;
• acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.
• alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste XENETIX® (anafilaxia);
• reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas).
Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.
Medios de contraste iodados y tiroides (ver también 4.4.1.2.5.)
Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará iodo radiactivo con intención terapéutica.
Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de iodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.
Otras advertencias
La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de XENETIX®.

4.4.1.2. Precauciones de empleo

4.4.1.2.1. Intolerancia a los medios de contraste iodados:

Antes de la exploración:
• Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.
Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:
• vigilancia médica;
• mantenimiento de una vía de acceso venoso.
Después de la exploración:
• Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
• Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días) (ver sección 4.8 Reacciones adversas).

4.4.1.2.2. Insuficiencia renal

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.
• Identificar a los pacientes de riesgo: pacientes deshidratados, con insuficiencia renal, diabéticos, con insuficiencia cardíaca grave, con gammapatía monoclonal (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström), con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos con ateromatosis;
• En su caso, hidratar mediante aporte hidrosódico adecuado;
• Se evitará asociar medicamentos nefrotóxicos (si la asociación es imprescindible, habrá que reforzar la vigilancia biológica renal. Dichos fármacos incluyen aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ifosfamida;
• Respetar un intervalo mínimo de 48 horas entre dos exploraciones radiológicas con la inyección de medio de contraste o retrasar cualquier nueva exploración hasta la recuperación de la función renal inicial;
• Evitar la acidosis láctica en el diabético tratado con metformina en función de la creatininemia. Función renal normal: interrumpir la administración de metformina desde la administración del medio de contraste durante un período mínimo de 48 horas o hasta la normalización de la función renal. Función renal anormal: está contraindicada la metformina. En urgencias: si la exploración es imperativa, se adoptarán las siguientes precauciones: interrupción de la metformina, hidratación, seguimiento de la función renal y evaluación de signos de acidosis láctica.
Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

4.4.1.2.3. Insuficiencia hepática

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.
Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.
Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

4.4.1.2.4. Asma

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.
Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

4.4.1.2.5. Disfunción tiroidea

Tras la inyección de un medio de contraste iodado, particularmente en pacientes con bocio o antecedentes de disfunción tiroidea, hay riesgo de crisis de hipertiroidismo o de inducción de hipotiroidismo. Asimismo, hay riesgo de hipotiroidismo en el neonato cuya madre o él mismo han recibido un medio de contraste iodado.

4.4.1.2.6. Trastornos cardiovasculares (ver sección 4.8 Reacciones adversas)

En los pacientes que sufren alguna enfermedad cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca inicial o establecida, enfermedad coronaria, hipertensión arterial pulmonar, valvulopatía o trastornos del ritmo cardíaco), el riesgo de reacción cardiovascular aumenta tras la administración de un medio de contraste iodado.
La inyección intravascular del medio de contraste iodado puede dar lugar a un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca patente o latente, mientras que la administración en caso de hipertensión arterial pulmonar o valvulopatía puede causar trastornos hemodinámicos importantes. La frecuencia y el grado de gravedad parecen estar relacionados con la gravedad de los trastornos cardíacos. En caso de hipertensión arterial grave y crónica, se podría agravar el riesgo de lesión renal tras la administración del medio de contraste y también del propio cateterismo. Es imprescindible valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en estos pacientes.

4.4.1.2.7. Trastornos del sistema nervioso central

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:
• en virtud del riesgo de agravamiento de la sintomatología neurológica en pacientes con accidente isquémico transitorio, infarto cerebral agudo, hemorragia intracraneal reciente, edema cerebral, epilepsia idiopática o secundaria (tumor, cicatriz);
• en caso de administración por vía intraarterial en un alcohólico (alcoholismo agudo o crónico) y en adictos a otras sustancias.

4.4.1.2.8. Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden sufrir una crisis hipertensiva tras la administración intravascular del medio de contraste, y requieren un tratamiento específico antes de la exploración.

4.4.1.2.9. Miastenia

La administración de un medio de contraste puede agravar los síntomas de miastenia.

4.4.1.2.10. Agravamiento de acontecimientos adversos

Las manifestaciones de los acontecimientos adversos relacionados con la administración de un medio de contraste iodado pueden intensificarse por estados pronunciados de excitación, ansiedad o dolor. Puede requerirse una preparación específica que podría incluir la sedación.

4.4.1.2.11. Excipientes

Este medicamento contiene sodio. La concentración de sodio es inferior a 1 mmol por 100 ml, por lo que se puede considerar prácticamente "sin sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1. Medicamentos

+ Metformina en diabéticos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, Insuficiencia renal).
+ Radiofármacos (ver la sección 4.4 Advertencias)
Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de iodo radiactivo por el tejido tiroideo, lo que puede provocar, por una parte, una falta de fijación en la gammagrafía tiroidea y, por otra, una reducción de la eficacia terapéutica del iodo 131.
Si se ha previsto una gammagrafía renal por inyección de radiofármacos secretados por los túbulos renales, es preferible hacerla antes de la inyección del medio de contraste iodado.
+ Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina.
Estos fármacos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales: se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.
+ Diuréticos
En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la rehidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.
+ Interleucina 2
Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): exantema o más raramente hipotensión arterial, oliguria e insuficiencia renal.

4.5.2. Otras formas de interacción

Las concentraciones elevadas de medio de contraste iodado en plasma y orina pueden interferir con las determinaciones in vitro de bilirrubina, proteínas y sustancias inorgánicas (hierro, cobre, calcio y fósforo); se recomienda no practicar dichas determinaciones en las 24 horas siguientes a la exploración.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embriotoxicidad
Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.
En ausencia de efecto teratógeno en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógenos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.
Fetotoxicidad
La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste iodado si está indicada la exploración radiológica en una gestante.
Mutagenicidad y fertilidad
El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.
No se dispone de datos sobre la función reproductiva.
Lactancia
Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de XENETIX® (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.
Las reacciones adversas relacionadas con el uso de XENETIX® son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.
Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de XENETIX® son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.
Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.
Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.
Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Precauciones de empleo).
En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes.

Clasificación por sistemas y órganos	**Frecuencia: reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad Muy rara: reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores*, parestesias* Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, fotofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)

*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada
Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:

Clasificación por sistemas y órganos	**Frecuencia: reacción adversa**
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, paresia, alucinaciones, trastornos del habla
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis aguda (tras una PRE), dolores abdominales, diarrea, tumefacción parotídea, hipersecreción salival, disgeusia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema polimorfo
Trastornos vasculares	Tromboflebitis
Exploraciones clínicas	Anomalías electroencefalográficas, aumento de las amilasas séricas

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.
Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con XENETIX®, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.
En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.
En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.
Población pediátrica
Las reacciones adversas de XENETIX® en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

4.9. Sobredosis

En caso de dosis muy alta, la pérdida hídrica y electrolítica debe compensarse con una rehidratación adecuada. Se vigilará la función renal al menos durante 3 días. Si es necesario, puede practicarse una hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clase Farmacoterapeútica: MEDIO DE CONTRASTE IODADO
(V: varios) Código ATC: V08AB11
XENETIX® 350 es un medio de contraste uroangiográfico, hidrosoluble, no iónico, con una osmolalidad de 915 mosm/kg.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Inyectado por vía vascular, iobitridol se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. En el ser humano, la semivida de eliminación es de 1,8 h, el volumen de distribución es de 200 ml/kg y el aclaramiento total medio es de 93 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante (<2%). Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por XENETIX® 350 está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado.
En caso de insuficiencia renal, la eliminación se realiza principalmente por vía biliar. La sustancia es dializable.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los resultados toxicológicos demuestran la ausencia de efectos o su aparición en condiciones muy distantes de las previstas en la clínica humana (posología, repetición de dosis) por vía intravenosa. En administración única en dosis altas (9 a 18 g de iodo/kg), XENETIX® provoca signos transitorios de hipotermia, depresión respiratoria y lesiones histológicas dependientes de la dosis en los órganos de destino (hígado, riñón), como vacuolización hepatocitaria, vacuolización y ectasia tubular. En administración reiterada durante 28 días en el perro en dosis elevadas (2,8 g de iodo/kg) se ha observado una degeneración granulovacuolar reversible que desaparece al interrumpir el tratamiento.
En caso de extravasación puede observarse un efecto irritante local.
Los resultados de los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Edetato de calcio y sodio, trometamol, clorhidrato de trometamol, hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frascos: conservar a temperatura inferior a 30 °C y protegidos de la luz.

6.5. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay condiciones especiales.

7. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO
07/2019

Guerbet