

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xenetix 250 mg I/ml solution injectable

Xenetix 300 mg I/ml solution injectable

Xenetix 350 mg I/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de	20 ml	50 ml	75 ml	100 ml	150 ml	200 ml	500 ml
Iobitridol							
XENETIX 250 mg I /ml	-	27,42 g	-	54,84 g	-	109,68 g	274,20 g
XENETIX 300 mg I /ml	13,16 g	32,90 g	49,36 g	65,81 g	98,72 g	131,60 g	329,00 g
XENETIX 350 mg I /ml	15,36 g	38,39 g	57,58 g	76,78 g	115,17 g	153,56 g	383,90 g
Poche de				100 ml	150 ml	200 ml	500 ml
Iobitridol							
XENETIX 300 mg I /ml				65,81 g	98,72 g	131,60 g	329,00 g
XENETIX 350 mg I /ml				76,78 g	115,17 g	153,56 g	383,90 g

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XENETIX 250 mg I /ml

- phlébographie
- tomodensitométrie du corps entier
- angiographie numérisée par voie intra-artérielle

XENETIX 300 mg I /ml

- urographie intraveineuse
- tomodensitométrie crânienne et corps entier
- angiographie numérisée par voie intraveineuse
- artériographie
- angiocardigraphie
- arthrographie
- hystérosalpingographie
- administration intraveineuse chez l'adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste en complément de la mammographie et de l'échographie mammaire dans le diagnostic du cancer du sein chez les femmes et des résultats suspects ou non définis (score BI-RADS de 0, 4 ou 5) lorsque d'autres modalités d'imagerie de deuxième intention (par exemple, imagerie par résonance magnétique améliorée par contraste) sont contre-indiquées ou non disponibles. »

XENETIX 350 mg I /ml

- urographie intraveineuse
- tomodensitométrie crânienne et corps entier
- angiographie numérisée par voie intraveineuse
- artériographie
- angiocardigraphie

- administration intraveineuse chez l'adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste en complément de la mammographie et de l'échographie mammaire dans le diagnostic du cancer du sein chez les femmes et des résultats suspects ou non définis (score BI-RADS de 0, 4 ou 5) lorsque d'autres modalités d'imagerie de deuxième intention (par exemple, imagerie par résonance magnétique améliorée par contraste) sont contre-indiquées ou non disponibles. »

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses doivent être adaptées à l'examen et aux territoires à opacifier ainsi qu'au poids et à la fonction rénale du sujet notamment chez l'enfant.

Posologie moyenne recommandée pour les voies intra-vasculaires

XENETIX 250 mg I /ml

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (min.-max.) ml
Phlébographie	2.6	150-220
Tomodensitométrie du thorax	2.0	95-170
Angiographie numérisée par voie intra-artérielle	3.1	75-360

XENETIX 300 mg I /ml

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (min.-max.) ml
Urographie en injection		
- intraveineuse rapide	1.2	50-100
- intraveineuse lente	1.6	100
Tomodensitométrie		
- crâne	1.4	20-100
- corps entier	1.9	20-150
Angiographie numérisée par voie intraveineuse :	1.7	40-270
Artériographie		
- cérébrale	1.8	45-210
- membres inférieurs	2.8	85-300
Angiocardiographie	1.1	70-125
Administration intraveineuse chez l'adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste	1.5	50-150

XENETIX 350 mg I /ml

Indications	Dose moyenne ml/kg	Volume total (min.-max.) ml
Urographie intraveineuse	1	50-100
Tomodensitométrie		
- crâne	1	40-100
- corps entier	1.8	90-180
Angiographie numérisée par voie intraveineuse	2.1	95-250
Artériographie		
- périphérique	2.2	105-205
- membres inférieurs	1.8	80-190
- abdominale	3.6	155-330

Angiocardiographie		
- adultes	1.9	65-270
- enfants	4.6	10-130
Administration intraveineuse chez l'adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste	1.5	50-150

Posologie moyenne recommandée pour les voies intra-cavitaires

XENETIX 300 mg I /ml

Indications	Volume moyenne ml	Remarques
Arthrographie	5-20	Volume à adapter à l'articulation
Hystérosalpingographie	5-20	A adapter selon le volume utérin

Mode d'administration

Xenetix 250 mg I /ml est utilisé en voie intravasculaire et en utilisation monodose pour les présentations 50, 100, 200 et 500 mL.

Xenetix 300 mg I /ml est utilisé en voie intravasculaire, intra-utérine ou intra-articulaire et en utilisation monodose pour les présentations 20, 50, 75, 100, 150, 200 et 500 mL.

Xenetix 350 mg I /ml est utilisé en voie intravasculaire et en utilisation monodose pour les présentations 20, 50 75, 100, 150, 200 et 500 mL.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubriques 4.4 et 4.8) à l'injection du Xenetix.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse. (Xenetix 300 mg I /ml).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification des cavités corporelles :

4.4.1 L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.

4.4.2 L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

4.4.3 Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :

- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.4.1. Mises en garde

En l'absence d'études spécifiques, la myélographie n'est pas une indication de Xenetix.

Peu de données sont disponibles sur la performance diagnostique de la mammographie spectrale avec rehaussement de contraste pour la détection des microcalcifications malignes.

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires,
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires,
- allergie immédiate de type Ig E dépendante au produit de contraste (anaphylaxie),
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté d'une nouvelle réaction en cas de ré-administration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé, et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.2)

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Autres mises en garde

L'extravasation est une complication non exceptionnelle (0,04 % à 0,9 %) de l'injection intraveineuse de produits de contraste. Plus fréquentes avec les produits à forte osmolarité, la plupart des lésions sont mineures, mais des lésions graves, à type d'ulcération cutanée, de nécrose tissulaire ou de syndrome compartimental, peuvent être associées à n'importe quel produit de contraste iodé. Les facteurs de risque et/ou de sévérité sont liés au patient (état vasculaire médiocre ou fragile) et à la technique (utilisation d'une seringue électrique, volume important). Il convient d'identifier ces facteurs, d'optimiser le site d'injection et la technique en conséquence et d'effectuer une surveillance avant, pendant et après l'injection de Xenetix.

4.4.2. Précautions d'emploi

Intolérance aux produits de contraste iodés

Avant l'examen

- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents (allergies diverses alimentaires ou médicamenteuses) ;

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de

contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer

- une surveillance médicale,
- le maintien de la voie d'abord veineuse.

Après l'examen

- après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai ;
- le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères (EICS), tels que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique ou NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), potentiellement mortels, ont été rapportés chez des patients auxquels de l'iobitridol avait été administré (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Au moment de l'instauration du traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes et être suivis de près pour détecter les réactions cutanées graves. L'iobitridol doit être interrompu immédiatement en cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité sévère. Dans le cas de survenue d'un effet indésirable cutané sévère chez un patient utilisant de l'iobitridol, l'iobitridol ne doit en aucun cas être ré-administré à ce patient (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes :

- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux ;
- hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant ;
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques ; Si une telle association est inévitable, la surveillance biologique de la fonction rénale doit être intensifiée. Les médicaments concernés sont les aminosides, les composés organoplatinifères, le méthotrexate à forte dose, la pentamidine, le foscarnet et certains agents antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la cyclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide
- respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale ;
- prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

Il convient d'être prudent en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, de diabète ou chez les patients atteints d'anémie falciforme.

Un état d'hydratation correct doit être assuré chez tous les patients avant et après l'administration de

produits de contraste et, en particulier, chez les insuffisants rénaux et les diabétiques, chez qui il est important de maintenir l'hydratation pour diminuer la dégradation de la fonction rénale.

Asthme

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

Dysthyroïdie

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

Par conséquent, la fonction thyroïdienne chez ces nouveau-nés doit être évaluée et étroitement surveillée afin de s'assurer de sa normalité.

Affections cardio-vasculaires (voir rubrique 4.8 Effets indésirables)

Chez les patients souffrant d'une maladie cardio-vasculaire (par exemple, d'insuffisance cardiaque débutante ou établie, de maladie coronarienne, d'hypertension artérielle pulmonaire, de valvulopathie ou de troubles du rythme cardiaque), le risque de réaction cardio-vasculaire est augmenté après l'administration d'un produit de contraste iodé. L'injection intravasculaire du produit de contraste iodé peut entraîner un œdème du poumon chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque patente ou latente, tandis que l'administration en cas d'hypertension artérielle pulmonaire ou de valvulopathie cardiaque peut provoquer des troubles hémodynamiques importants. La fréquence et le degré de gravité semblent liés à la sévérité des troubles cardiaques. En cas d'hypertension artérielle sévère et chronique, le risque de lésion rénale secondaire à l'administration du produit de contraste et aussi au cathétérisme lui-même peut être aggravé. Des anomalies ischémiques ECG et des troubles sévères du rythme (voir rubrique 4.8 Effets indésirables) sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés et souffrant de cardiopathie. De très rares cas de fibrillation ventriculaire survenus immédiatement après l'administration du produit de contraste ont été décrits en dehors du cadre de réactions d'hypersensibilité.

Une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque est indispensable chez ces patients.

Troubles du système nerveux central

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice)
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances
- Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés avec l'utilisation de l'iobitridol (voir rubrique 4.8). L'encéphalopathie induite par le produit de contraste peut se manifester par des symptômes et des signes de dysfonctionnement neurologique tels que céphalée, perturbation visuelle, cécité corticale, confusion mentale, convulsions, perte de coordination, hémiparésie, aphasie, inconscience, coma et œdème cérébral. Les symptômes apparaissent généralement en quelques minutes à quelques heures après l'administration de l'iobitridol et disparaissent généralement en quelques jours.
- Les facteurs augmentant la perméabilité de la barrière hématoencéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral, ce qui peut entraîner des réactions du système nerveux central, par exemple une encéphalopathie. Si une encéphalopathie liée au produit de contraste est suspectée, une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée et l'iobitridol ne doit pas être réadministré.

Phéochromocytome

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intra-vasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

Myasthénie

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

Majoration des effets indésirables

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Population pédiatrique

Une suppression temporaire de la thyroïde ou une hypothyroïdie ont été observées chez l'enfant après exposition à des produits de contraste à base d'iode. Après une procédure diagnostique, cela a été plus fréquemment observé chez les nouveau-nés et les prématurés, ainsi qu'après des procédures associées à des doses plus élevées. Les nouveau-nés peuvent également être exposés par exposition maternelle (voir rubrique 4.6). Pour les nouveau-nés, en particulier les prématurés, qui ont été exposés à l'iobitridol, que ce soit par l'intermédiaire de la mère pendant la grossesse ou en période néonatale, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne. Si une hypothyroïdie est détectée, la nécessité d'un traitement doit être étudiée et la fonction thyroïdienne doit être surveillée jusqu'à la normalisation.

Précaution d'emploi liée à l'administration par voie intra-utérine

Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons-X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée, qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.5.1. Médicaments

Metformine chez le diabétique (cf. rubrique 4.4.2. Précautions d'emploi - Insuffisance rénale)

Radiopharmaceutiques (cf. rubrique 4.4.1. Mises en garde)

Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode ¹³¹. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique secrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.

Bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation.

Diurétiques

En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.

Interleukine-2

Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie voire insuffisance rénale.

4.5.2. Autres formes d'interaction

Des concentrations élevées de produit de contraste iodés dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de la bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et

phosphate) ;il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (voir rubrique 5.3).

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie foetale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Il convient cependant d'éviter autant que possible toute exposition aux rayons X pendant la grossesse. L'utilisation de Xenetix 300 mg I /ml pour une hystérosalpingographie est contre-indiquée en cas de grossesse présumée ou confirmée (voir rubriques 4.3 et 4.4.2).

Chez les nouveau-nés exposés in utero à l'iobitridol, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne (voir rubrique 4.4).

Fertilité

Les études chez le rat n'indiquent pas d'effets sur la fonction de reproduction.

Allaitement

Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xenetix n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Au cours des essais cliniques menés chez 905 patients, 11 % d'entre eux ont présenté un effet indésirable lié à l'administration de Xenetix (en dehors de la sensation de chaleur), les plus fréquents étant la douleur, la douleur au site d'injection, la dysgueusie et les nausées.

Les réactions indésirables à l'utilisation de Xenetix sont généralement d'intensité légère à modérée et de durée transitoire.

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées au cours de l'administration de Xenetix depuis sa commercialisation sont une sensation de chaleur, une douleur et un œdème au site d'injection. Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardées (d'une heure à plusieurs jours après l'injection) et se manifestent alors par des effets indésirables cutanés.

Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, généralement à type de réaction cutanée, de troubles respiratoires et/ou cardio-vasculaires qui peuvent être annonciateurs d'un choc et être mortels dans de rares cas.

De très rares cas de troubles sévères du rythme cardiaque, y compris de fibrillation ventriculaire, ont été décrits chez des patients atteints de cardiopathies et en dehors du cadre d'une réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).

Les réactions indésirables sont présentées dans le tableau ci-dessous par CSO (classe de système d'organes) et par fréquence, en utilisant les conventions suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$), très rare ($<1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les fréquences

indiquées sont extraites des données d'une étude observationnelle portant sur 352 255 patients.

Classe de système d'organe	Fréquence : effet indésirables
Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité Très rare : choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare : troubles thyroïdiens Indéterminée : hypothyroïdie néonatale transitoire, hypothyroïdie***
Affections du système nerveux	Rare : présyncope (réaction vasovagale), tremblements*, paresthésies* Très rare : coma*, convulsions*, état confusionnel*, anomalies des voies optiques*, amnésie*, photophobie*, cécité transitoire*, somnolence*, agitation*, céphalées Indéterminée : vertiges**, encéphalopathie de contraste****
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : vertige Très rare : hypoacousie
Affections cardiaques	Rare : tachycardie, bradycardie Très rare : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde (plus fréquent après une injection intra-coronarienne), troubles du rythme, fibrillation ventriculaire, angor, torsades de Pointes, artériospasme coronaire
Affections vasculaires	Rare : hypotension, hypertension Très rare : collapsus circulatoire Indéterminée : cyanose**
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : dyspnée, toux, sensation de gorge serrée, étouffements Très rare : arrêt respiratoire, œdème pulmonaire, bronchospasme, laryngospasme, œdème laryngé
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : nausées Rare : vomissements très rare : douleurs abdominales
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Rare : œdème angioneurotique, urticaire (localisé ou étendu), érythème, prurit Très rare : pustulose exanthématique généralisée aiguë, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, eczéma, rash maculopapuleux (il s'agit dans tous les cas de réactions d'hypersensibilité retardée) (voir rubrique 4.4) Indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare : lésion rénale aiguë, anurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : sensation de chaleur Rare : œdème du visage, malaise, frissons, douleur au site d'injection Très rare : nécrose au site d'injection après extravasation, inflammation au site d'injection après extravasation, œdème au site d'injection
Investigations	Très rare : augmentation de la créatininémie

*Examens pendant lesquels la concentration du produit de contraste iodé dans le sang artériel cérébral est élevée

****** Plus souvent rapportées dans le contexte d'une réaction d'hypersensibilité

******* Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez des enfants plus jeunes après une exposition à des produits de contraste à base d'iode (voir rubrique 4.4)

******** L'encéphalopathie de contraste peut se manifester par des symptômes et des signes décrits à la rubrique 4.4

Comme cela est décrit dans la rubrique 4.4, un syndrome des loges peut être observé après une extravasation.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés hydrosolubles :

Classe de système d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections du système nerveux	Paralysie, parésie, trouble de la parole
Affections psychiatriques	Hallucinations
Affections gastro-intestinales	Pancréatite aiguë (après ERP), douleurs abdominales, diarrhée, tuméfaction parotidienne, hypersécrétion salivaire, dysgueusie
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Erythème polymorphe
Affections vasculaires	Thrombophlébite
Investigations	Anomalies électroencéphalographiques, augmentation des amylases sériques

Un collapsus cardio-vasculaire de gravité variable peut se produire immédiatement, sans signes annonciateurs, et compliquer les manifestations cardio-vasculaires mentionnées dans le tableau ci-dessus.

Les douleurs abdominales associées à des diarrhées, non rapportées pour Xenetix, sont principalement liées à l'administration par voie orale ou rectale.

Une douleur locale et un œdème peut apparaître au site d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté; ils sont de nature bénigne et transitoire.

Au cours de l'administration intra-artérielle, la sensation de douleur au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté.

Effets indésirables associés à des examens spécifiques

Arthrographie : Des arthralgies ont été fréquemment rapportées au cours des essais cliniques (4%).

Hystérosalpingographie : Des douleurs pelviennes ont été fréquemment rapportées au cours des essais cliniques (3%).

Population pédiatrique

Les effets indésirables de Xenetix chez les enfants sont similaires aux effets rapportés chez l'adulte. Leur fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire une hémodialyse peut être réalisée.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste uro-angiographique, hydrosoluble, non-ionique.
Code ATC : V08AB11

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Injecté par voie vasculaire, iobitridol se distribue dans le compartiment intravasculaire et l'espace interstitiel. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination est de 1.8 h, le volume de distribution de 200 ml/kg et la clairance totale de 93 ml/min en moyenne. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable (< 2%). Il est éliminé rapidement par voie rénale (filtration glomérulaire sans réabsorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. L'effet de diurèse osmotique induit par Xenetix 300 mg I /ml est en rapport avec l'osmolalité et le volume injecté.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination rénale hétérotrope se produit par voie biliaire. Iobitridol est dialysable.

5.3 Données de sécurité préclinique

Au plan toxicologique, les résultats montrent par voie intraveineuse l'absence d'effets ou leur apparition dans des conditions très éloignées des conditions prévues en clinique humaine (posologie, répétition des doses). Dans le cas de l'iobitridol, comme c'est le cas pour tous les produits de contraste tri-iodés hydrosolubles non ioniques, en administration unique à fortes doses (25 à 50 ml/kg), ces effets prennent la forme de signes transitoires d'hypothermie, de dépression respiratoire et de lésions histologiques de survenue dose-dépendante dans les organes cibles (foie, rein) de type vacuolisation hépatocytaire et ectasie tubulaire. En administration répétée pendant 28 jours chez le chien à dose élevée (8 ml/kg) on observe une dégénérescence granulo-vacuolaire réversible à l'arrêt du traitement.

Un effet irritant local peut être observé en cas d'extravasation. Le produit n'est pas mutagène dans les conditions de tests utilisées. Les résultats des études animales n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la fertilité, les performances de reproduction et le développement embryofœtal.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcium édétate de sodium,
Trométamol,
Chlorhydrate de trométamol,
Hydroxyde de sodium ou Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH),
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon : A conserver à une température ne dépassant pas 30° C, à l'abri de la lumière.

Poche : A conserver à l'abri de la lumière

Ne pas dépasser la date de péremption figurant sur l'emballage en regard du sigle « EXP », signifiant périmé (mois/année) le dernier jour du mois indiqué.

A la fin de la journée la solution de produit de contraste non utilisée au cours de la session d'examens ainsi que son dispositif de prélèvement associé devront être détruits.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre (type II) avec bouchon en élastomère (chlorobutyle).

XENETIX 250 mg I /ml : Flacons de 50, 100, 200 et 500 ml.

XENETIX 300 mg I /ml : Flacons de 20, 50, 75, 100, 150, 200 et 500 ml.

XENETIX 350 mg I /ml : Flacons de 20, 50, 75, 100, 150, 200 et 500 ml.

Poche en polypropylène.

XENETIX 300 mg I /ml : Poches de 100, 150, 200 et 500 ml.

XENETIX 350 mg I /ml : Poches de 100, 150, 200 et 500 ml.

Boîte X1 et X10.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions particulières d'utilisation du flacon de 500 ml :

Il est recommandé de prélever le produit de contraste après avoir percé une seule fois le bouchon avec un dispositif approprié. Les instructions fournies par le fabricant de l'ensemble du matériel jetable utilisé doivent être scrupuleusement suivies. Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Guerbet
B.P. 57400
95943 Roissy CdG Cedex
France

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacon

Xenetix 250 mg I /ml

50ml	BE175987
100ml	BE175996
200ml	BE176005

Résumé des caractéristiques du produit

500ml	BE176014
-------	----------

Xenetix 300 mg I /ml

20ml	BE176023
50ml	BE176032
75ml	BE220866
100ml	BE176041
150ml	BE255622
200ml	BE176057
500ml	BE176066

Xenetix 350 mg I /ml

20ml	BE176075
50ml	BE176084
75ml	BE220875
100ml	BE176093
150ml	BE176102
200ml	BE176111
500ml	BE176127

Poche

Xenetix 300 mg I /ml

100ml	BE275326
150ml	BE275335
200ml	BE275344
500ml	BE275353

Xenetix 350 mg I /ml

100ml	BE275362
150ml	BE275371
200ml	BE275387
500ml	BE275396

LU:

Xenetix 250 mg I /ml: 2006089005

Flacon

50ml	0224096
100ml	0224101
200ml	0224115
500ml	0224129

Xenetix 300 mg I /ml: 2006089006

Flacon

20ml	0224132
50ml	0224146
100ml	0224163
150ml	0362383
200ml	0224177
500ml	0224181

Poche

100ml	0432409
150ml	0432412
200ml	0432426
500ml	0432443

Xenetix 350 mg I /ml: 2006089007

Flacon

20ml	0224191
50ml	0224213
100ml	0224227
150ml	0224231
200ml	0224244
500ml	0440185

Poche

100ml	0432457
150ml	0432461
200ml	0432474
500ml	0432488
10 x 100ml	0867647
10 x 150ml	0867651
10 x 200ml	0867664
10 x 500ml	0867678

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Flacon

Xenetix 250 mg I /ml 50 ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml 20 ml-50ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml 75 ml	15/01/2001 - 31/03/2005
Xenetix 300 mg I /ml 150 ml	06/10/2003 - 31/03/2005
Xenetix 350 mg I /ml 20 ml-50ml-100ml-200ml-500ml	27/06/1996 - 31/03/2005
Xenetix 350 mg I /ml 75 ml	15/01/2001 - 31/03/2005

Poche

Xenetix 300 mg I /ml 100 ml-150ml -200ml-500ml	03/10/2005 - 03/10/2010
Xenetix 350 mg I /ml 100 ml-150ml-200ml-500ml	03/10/2005 - 03/10/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 05/2025