



## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

### **XENETIX 300 (300 mg d'Iode/mL), solution injectable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 100 mL de solution :

lobitridol ..... 65,81 g (658,1  
mg/mL)

quantité correspondant en iode ..... 30 g (300  
mg/mL)

- Teneur en iode par mL : 300 mg
- Viscosité à 20 °C : 11 mPa.s
- Viscosité à 37 °C : 6 mPa.s
- Osmolalité: 695 mOsm / kg H<sub>2</sub>O
- Masse d'iode par flacon de 20 mL : 6 g
- Masse d'iode par flacon de 50 mL : 15 g
- Masse d'iode par flacon de 60 mL : 18 g
- Masse d'iode par flacon de 75 mL : 22,5 g
- Masse d'iode par flacon de 100 mL : 30 g
- Masse d'iode par flacon de 150 mL : 45 g
- Masse d'iode par flacon de 200 mL : 60 g
- Masse d'iode par flacon de 500 mL : 150 g

Excipient exerçant un effet connu : Sodium (jusqu'à 3,5 mg pour 100 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé pour:

- Urographie intraveineuse.
- Tomodensitométrie.
- Angiographie numérisée par voie intraveineuse.

- Artériographie.
- Angiocardiographie.
- Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde.
- Arthrographie.
- Hystérosalpingographie.
- Administration intraveineuse chez la femme adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste visant à identifier des lésions mammaires connues ou suspectées.

La mammographie spectrale avec rehaussement de contraste est particulièrement indiquée :

- chez les femmes qui présentent des seins denses.
- en alternative à l'IRM, notamment dans les cas de contre-indications ou de difficulté d'accessibilité à cet examen.

## 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 intravasculaires :

Indications	Dose moyenne mL/kg	Volume total (mini-maxi) 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	42-210
membres inférieurs	2,8	85-300
Angiocardiographie	1,1	70-125
Cholangiopancréatographie par endoscopie rétrograde	0,7	< 50 mL

Administration intraveineuse chez la femme adulte dans le cadre d'une mammographie spectrale avec rehaussement de contraste	1,5	50-150
---	-----	--------

Posologie moyenne recommandée pour les voies intra-utérine et intra-articulaire :

Indications	Volume moyen mL	Remarques
Arthrographie	5 à 20	Volume à adapter à l'articulation
Hystérosalpingographie	5 à 20	A adapter selon le volume utérin

### **Mode d'administration**

Xenetix est utilisé en voie intravasculaire, intra-utérine ou intra-articulaire

La solution injectable doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules des solutions claires exemptes de particules visibles doivent être utilisées.

Avant toute utilisation, le bouchon en caoutchouc doit être désinfecté avec une solution antiseptique après avoir retiré le disque plastique de protection.

Les instructions des fabricants des dispositifs médicaux utilisés doivent être scrupuleusement respectées.

Instructions pour l'utilisation manuelle unidose :

La solution doit être aspirée à travers le bouchon en utilisant une seringue et une aiguille stériles à usage unique. Prélever la quantité de produit nécessaire à l'examen et l'injecter immédiatement. Le résidu de produit de contraste non utilisé doit être jeté après l'examen.

Instructions pour l'utilisation multipatients à partir de récipients de 100 mL et plus :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique agréé pour des utilisations multiples.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

La connexion entre l'injecteur et le patient (ligne patient) doit être changée après chaque patient.

Les tubulures de connexion et tous les éléments jetables du système d'injection doivent être remplacés conformément aux instructions du fabricant du système d'injection.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

24 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon doit être éliminé.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité au iobitridol ou à l'un des excipients.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubriques 4.4 et 4.8) à l'injection du XENETIX 300.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

#### **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 de cavités corporelles :
- a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- b) 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 fécès. 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.
- c) 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

#### **4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés**

##### 4.4.1.1 Mises en garde

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

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 IgE dépendante au produit de contraste XENETIX (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 de 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 4.4.1.2.5.)

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 peu fréquente (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.

#### 4.4.1.2. Précautions d'Emploi

##### 4.4.1.2.1. Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :

- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

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 d'une 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 du Xenetix 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. Le Xenetix 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 du Xenetix, Xenetix ne doit en aucun cas être ré-administré à ce patient (voir rubrique 4.3).

#### 4.4.1.2.2. Insuffisance rénale

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

- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammopathie 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 nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarn et, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine 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.

#### 4.4.1.2.3. 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.

#### 4.4.1.2.4. 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.

#### 4.4.1.2.5. 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 ce nouveau-né doit être évaluée et étroitement surveillée afin de s'assurer de sa normalité

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

#### 4.4.1.2.7. 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.

#### 4.4.1.2.8. Phéochromocytome

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

#### 4.4.1.2.9. Myasthénie

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

#### 4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires

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.

#### 4.4.1.2.11. Excipients

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par 100 mL, c'est à dire pratiquement « sans sodium ».

#### 4.4.1.2.12. Mammographie spectrale avec rehaussement de contraste :

La mammographie spectrale avec rehaussement de contraste conduit à une exposition des patientes aux rayonnements ionisants, légèrement plus élevée que la mammographie standard. Par conséquent, il est important que la dose globale d'irradiation soit inférieure à la limite de dose de rayonnement acceptée sur le plan international (3 mGy).

#### 4.4.1.2.13 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.

### **4.4.2. Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable**

#### 4.4.2.1. Spécialités administrables par voie intra utérine

##### Contre-indication

Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

##### Précautions d'emploi

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.

#### 4.4.2.2. Pancréatite aiguë en cas de pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE).



## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **4.5.1. Médicaments**

+ Metformine chez le diabétique (cf. rubrique 4.4 Précautions d'emploi ? Insuffisance rénale).

+ Radiopharmaceutiques (cf. rubrique 4.4 Mise 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.

+ Béta-bloquants

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'interactions**

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de 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**

Il n'existe pas ou peu de données (moins de 300 issues de grossesse) sur l'utilisation de l'iobitridol chez les femmes enceintes.

Les études expérimentales chez l'animal ne montrent pas d'effets néfastes directs ou indirects quant à la toxicité pour la reproduction (voir la rubrique 5.3).

À titre de mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Xenetix pendant la grossesse.

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines de grossesse. 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 serait bien pesée.

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

### **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.

### **Fertilité**

L'étude menée chez le rat n'indique pas d'effets sur la fonction de reproduction.

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

Sans objet.

## **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.

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence : effet indésirable</b>
Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité Très rare : choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, réaction anaphylactique
Affections endocriniennes	Très rare : troubles thyroïdiens Fréquence indéterminée : hypothyroïdie néonatale transitoire, Hypothyroïdie***

Classe de système d'organes	Fréquence : effet indésirable
Affections du système nerveux	<p>Rare : présyncope (réaction vasovagale), tremblements*, paresthésies*</p> <p>Très rare : coma*, convulsions*, état confusionnel *, troubles visuels*, amnésie*, photophobie*, cécité transitoire*, somnolence*, agitation*, céphalées</p> <p>Fréquence indéterminée : vertiges**</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p>Rare : vertige</p> <p>Très rare : troubles de l'audition</p>
Affections cardiaques	<p>Rare : tachycardie, bradycardie</p> <p>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.</p>
Affections vasculaires	<p>Rare : hypotension artérielle, hypertension artérielle</p> <p>Très rare : collapsus circulatoire</p> <p>Fréquence indéterminée : cyanose**</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Rare : dyspnée, toux, sensation de gorge serrée, étouffements</p> <p>Très rare : arrêt respiratoire, ?dème pulmonaire, bronchospasme, laryngospasme, ?dème laryngé</p>
Affections gastro-intestinales	<p>Peu fréquent : nausées</p> <p>Rare : vomissements</p> <p>très rare : douleurs abdominales</p>
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	<p>Rare : ?dème angioneurotique, urticaire (localisé ou étendu), érythème, prurit</p> <p>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)</p> <p>Fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS) (voir rubrique 4.4)</p>
Affections du rein et des voies urinaires	<p>Très rare : insuffisance rénale aiguë, anurie</p>

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence : effet indésirable</b>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : sensation de chaleur Rare : ?dème facial, malaise, frissons, douleur au site d'injection Très rare : nécrose au site d'injection après extravasation, ?dème au site d'injection, inflammation au site d'injection après extravasation
Investigations	Très rare : augmentation de la créatininémie

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

\*\*Effet signalé le plus souvent 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)

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

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

<b>Classe de système d'organes</b>	<b>Fréquence : effet indésirable</b>
Affections du système nerveux	Paralyse, parésie, troubles du langage
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 avec Xenetix, sont essentiellement liées à l'administration par voie orale ou rectale.

Une douleur locale et un ?dème 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> .

## **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 IODE, code ATC : V08AB11**

XENETIX 300 est un produit de contraste uroangiographique, hydrosoluble, non ionique, d'osmolalité 695 mosm/kg.

## Efficacité et sécurité cliniques

Sept études ont évalué la performance diagnostique de la mammographie spectrale avec rehaussement de contraste (contrast-enhanced spectral mammography, CESM) utilisant Xenetix® 300 ou 350, incluant un total de 550 patientes (25 à 86 ans, dont 50% à 59% ayant une densité mammaire de type C-D selon l'ACR [seins denses]). Chez les patientes avec des résultats suspects ou non-concluants en mammographie ± échographie (4 études), l'ajout de la mammographie spectrale a montré un gain de sensibilité significatif (93% vs. 78%;  $p < 0,001$ ), sans diminution de la spécificité (63% vs. 58%,  $p = 0,63$ ). La mammographie spectrale et l'IRM avec produit de contraste ne différaient pas en termes de sensibilité alors que la spécificité était significativement supérieure avec la mammographie spectrale. Chez les patientes présentant des lésions malignes du sein prouvées histologiquement (3 études), la sensibilité en termes de détection de la lésion index était de 77,9% à 82,5% pour la mammographie, 94% à 100 % pour la mammographie spectrale et 95% à 97,4 % pour l'IRM.

En considérant toutes les lésions, la sensibilité était significativement plus faible avec la mammographie (55%) qu'avec la mammographie spectrale (72%) et l'IRM (76%), avec une spécificité de respectivement 95%, 94% et 88%. L'amélioration de la sensibilité était

significativement plus importante chez les femmes ayant des seins denses (49% avec la mammographie et 71% avec la mammographie spectrale versus respectivement 62% et 72% en cas de seins non-denses).

## **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 principalement par voie rénale (filtration glomérulaire sans réabsorption, ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. L'effet de diurèse osmotique induit par XENETIX 300 est en rapport avec l'osmolalité et le volume injecté.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination se produit de façon prépondérante par voie biliaire. La substance est dialysable.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études de toxicologie utilisant la voie intraveineuse n'ont révélé aucun effet, sauf dans des conditions qui diffèrent considérablement de celles utilisées cliniquement (doses, répétition). Dans le cas de l'iobitridol, comme pour tous les produits de contraste tri-iodés, non ioniques et hydrosolubles administrés en doses uniques de grand volume (25 à 50 ml/kg), ces effets se manifestent sous la forme de signes transitoires d'hypothermie, de dépression respiratoire ou de signes histologiques dose-dépendants dans les organes cibles (foie, reins), comme une vacuolisation hépatocellulaire et une ectasie tubulaire. Une administration en doses répétées chez le chien pendant 28 jours à fortes doses (8 ml/kg) a entraîné une dégénérescence granulaire et vacuolaire, qui était réversible après l'arrêt du traitement.

Une irritation locale peut être observée en cas d'infiltration périvasculaire. La substance ne s'est pas avérée mutagène dans les conditions de test utilisées. Des études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet toxique sur la fertilité, la performance de reproduction et le développement embryof?tal.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Calcium édétate de sodium, trométamol, chlorhydrate de trométamol, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique, 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

En cours d'utilisation : la stabilité physico chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C pour les conditionnements de 200 mL et 500 mL. D'un point de vuemicrobiologique, la durée et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à 25°C.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

Poches : A conserver dans son emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

## **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de verre (type II) de 20 mL, 50 mL, 60 mL (), 75 mL, 100 mL, 150 mL (), 200 mL () ou 500 mL avec bouchon en élastomère (chlorobutyle).

Flacon de verre (type II) de 50 mL () ou 60 mL avec bouchon en élastomère (chlorobutyle) + seringue en matière plastique à base de polypropylène, cathéter en matière plastique à base de polychlorure de vinyle, prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle.

Flacon de verre (type II) de 50 mL, 75 mL, 100 mL ou 150 mL avec bouchon en élastomère (chlorobutyle) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant : seringue en matière plastique à base de polyéthylène téréphthalate, prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle et cathéter à base de polyuréthane.

Flacon de verre (type II) de 100 mL ou 150 mL avec bouchon en élastomère (chlorobutyle) avec nécessaire d'administration pour injecteur CT Exprès : set patient à base de polyméthacrylate butadiène styrène, perforateur à base de polyméthacrylate butadiène styrène et cathéter à base de polyuréthane.

Poche en polypropylène de 100 mL, 150 mL, 200 mL ou 500 mL.

Poche en polypropylène de 100 mL ou 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medex SBI : prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle et cathéter à base de polyuréthane.

Poche en polypropylène de 100 mL ou 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur FlowSens : prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle et cathéter à base de polyuréthane.

Poche en polypropylène de 100 mL ou 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant : seringue en matière plastique à base de polyéthylène téréphthalate, prolongateur en matière plastique à base de polychlorure de vinyle et cathéter à base de polyuréthane.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Instructions pour l'utilisation multipatients à partir de récipients de 100 mL et plus :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique agréé pour des utilisations multiples.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

La connexion entre l'injecteur et le patient (ligne patient) doit être changée après chaque patient.

Les tubulures de connexion et tous les éléments jetables du système d'injection doivent être remplacés conformément aux instructions du fabricant du système d'injection.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

24 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon doit être éliminé.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**GUERBET**

BP 57400

95943 ROISSY CDG CEDEX

## FRANCE

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

- 269 079-9 ou 34009 269079 9 0 : 1 flacon en verre de 20 mL rempli à 20 mL
- 337 767-9 ou 34009 337767 9 4 : 1 flacon en verre de 30 mL rempli à 20 mL
- 337 768-5 ou 34009 337768 5 5 : 1 flacon en verre de 50 mL
- 337 769-1 ou 34009 337769 1 6 : 1 flacon en verre de 60 mL
- 269 080-7 ou 34009 269080 7 2 : 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 75 mL
- 346 624-2 ou 34009 346624 2 3 : 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 75 mL
- 269 081-3 ou 34009 269081 3 3 : 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 100 mL
- 337 771-6 ou 34009 337771 6 6 : 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 100 mL
- 337 772-2 ou 34009 337772 2 7 : 1 flacon en verre de 150 mL
- 337 705-3 ou 34009 337705 3 2 : 1 flacon en verre de 200 mL
- 337 707-6 ou 34009 337707 6 1 : 1 flacon en verre de 500 mL
- 34009 302 821 9 9: 1 flacon en verre de 200 mL ; boîte de 10
- 34009 302 822 0 5: 1 flacon en verre de 500 mL ; boîte de 10
- 337 708-2 ou 34009 337708 2 2 : 1 flacon en verre de 50 mL avec matériel(s) de perfusion PVC
- 337 709-9 ou 34009 337709 9 0 : 1 flacon en verre de 60 mL avec matériel(s) de perfusion PVC
- 560 157-2 ou 34009 560157 2 6 : 1 flacon en verre de 50 mL ; boîte de 25
- 584 220-6 ou 34009 584220 6 5 : 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 100 mL ; boîte de 10.
- 560 158-9 ou 34009 560158 9 4 : 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 100 mL ; boîte de 10.
- 34009 301 645 2 5 : Boite de 1 flacon en verre de 50 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)



- 34009 301 645 3 2 : Boite de 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 75 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 645 4 9 : Boite de 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 75 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 074 2 3 : Boite de 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 100 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 645 5 6 : Boite de 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 100 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 074 4 7 : Boite de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 893 7 5 : Boite de 1 flacon en verre de 100 mL rempli à 100 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur CT Exprès (1 set patient + 1 perforateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 893 8 2 : Boite de 1 flacon en verre de 125 mL rempli à 100 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur CT Exprès (1 set patient + 1 perforateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 893 9 9 : Boite de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur CT Exprès (1 set patient + 1 perforateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 369 144-7 ou 34009 369144 7 6 : 1 poche polypropylène de 100 mL
- 369 147-6 ou 34009 369147 6 6 : 1 poche polypropylène de 150 mL
- 369 149-9 ou 34009 369149 9 5 : 1 poche polypropylène de 200 mL
- 369 151-3 ou 34009 369151 3 8 : 1 poche polypropylène de 500 mL
- 570 820-6 ou 34009 570820 6 2 : 1 poche polypropylène de 100 mL ; boîte de 10
- 570 821 2 ou 34009 570821 2 3 : 1 poche polypropylène de 150 mL ; boîte de 10
- 570 822-9 ou 34009 570822 9 1 : 1 poche polypropylène de 200 mL ; boîte de 10
- 570 823-5 ou 34009 570823 5 2 : 1 poche polypropylène de 500 mL ; boîte de 10

- 273715-3 ou 34009 273715 3 0 : Boite de 1 poche de 100 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medex SBI (1 prolongateur + 1 cathéter 20G)
- 273 717-6 ou 34009 273717 6 9 : Boite de 1 poche de 150 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medex SBI (1 prolongateur + 1 cathéter 20G)
- 279 603-2 ou 34009 279 603 2 1 : Boite de 1 poche de 100 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur FlowSens (1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 279 604-9 ou 34009 279 604 9 9 : Boite de 1 poche de 150 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur FlowSens (1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 074 5 4 : Boite de 1 poche de 100 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)
- 34009 301 074 6 1 : Boite de 1 poche de 150 mL (en polypropylène) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad Stellant (1 seringue + 1 prolongateur + 1 cathéter sécurisé 20G)

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale.