

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HEXABRIX 320 mg /ml SOLUZIONE INIETTABILE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono :

Principio attivo: Ioxagato di sodio 19,65 g; Ioxagato di metilglucamina 39,30 g
(contenuto di iodio: 320 mg/ml; contenuto di sodio: 0,15 mEq/ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Arteriografia cerebrale, arteriografia coronarica, aortografia toracica, aortografia addominale, angiocardiografia, arteriografia selettiva viscerale, arteriografia periferica, flebografia, urografia endovenosa, potenziamento del contrasto in T.A.C., artrografia, fistulografia, isterosalpingografia, esami dell'apparato digerente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Le dosi devono essere adattate in base all'età, al peso e alla funzione renale del paziente, al tipo, alla tecnica e all'ambito dell'esame, nonché al volume dell'organo da esaminare.

Dosi medie raccomandate per gli impieghi intravascolari, gastrointestinali e intracavitari:

Indicazioni	Dose media	Volume totale (minimo/massimo) mL
Urografia <u>endovenosa</u>	1 mL/kg per adulti da 1 a 2 mL/kg per bambini	da 50 a 150 mL
Angiografia	da 1 a 2 mL/kg per adulti da 1,5 a 3 mL/kg per bambini	< 300 mL
TC	2 mL/kg per adulti 1,5-2 mL/kg per bambini	
Artrografia	Dose da adattare in funzione del volume dell'articolazione	da 5 a 20 mL
Esami gastrointestinali		
Somministrazione diretta nel tratto gastrointestinale		
<u>Adulti:</u>	200 mL di prodotto (diluito in 200 mL di acqua)	< 500 mL
Uso orale		
Uso rettale	300-400 mL di prodotto (diluito in 400 mL di acqua)	< 1500 mL
<u>Bambini:</u>		
Uso orale	5ml/Kg a concentrazione isotonica 150- 180mg/ml	
	Da ridurre in un pari volume di acqua	

Uso rettale	5-10ml/Kg a concentrazione isotonica 150- 180mg/ml Da ridurre in un pari volume di acqua	
Isterosalpingografia	Volume adeguato al volume uterino	da 10 a 20 mL
Fistulografia		20 mL

Modo di somministrazione

Il prodotto è indicato per adulti e bambini, per somministrazione intra-arteriosa, endovenosa, orale, rettale, intra-articolare e intra-uterina.

Popolazioni speciali

Anziani

Poiché negli anziani si verifica generalmente un declino delle funzioni fisiologiche, è necessario monitorare con attenzione la condizione clinica del paziente. Somministrare Hexabrix con cautela, nei pazienti ben idratati, riducendo al minimo il dosaggio.

Bambini

Monitorare con estrema attenzione il sito di iniezione in neonati e bambini. Ridurre il dosaggio al minimo. Occorre valutare attentamente gli squilibri elettrolitici.

Pazienti con ridotta funzione renale:

Nei pazienti affetti da grave insufficienza renale o da diabete, somministrare Hexabrix con cautela, nei pazienti ben idratati, riducendo al minimo il dosaggio.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità allo ioxaglato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
- Storia di reazione importante o reazione cutanea ritardata (vedere Paragrafo 4.8) in seguito a iniezione di Hexabrix.
- Ipertiroidismo o tireotossicosi conclamati.
- Isterosalpingografia durante la gravidanza o in presenza di processi infiammatori acuti a carico della zona pelvica.

- Non deve essere utilizzato per la mielografia e non deve essere somministrato per via intratecale, subaracnoidea e epidurale. Può provocare convulsioni e persino decesso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego

Esiste il rischio di reazione allergica indipendentemente dalla via di somministrazione e dal dosaggio.

Il rischio di intolleranza associato ai prodotti a somministrazione locale destinati a potenziare il contrasto all'interno delle cavità corporee non è accertabile.

- o La somministrazione attraverso alcune vie (articolare, biliare, intrauterina, ecc.) provoca un considerevole assorbimento sistemico, che può avere come conseguenza degli effetti sistemici.
- o La somministrazione orale o rettale provoca una diffusione sistemica generalmente molto limitata. Se la mucosa intestinale è normale, si riscontra nell'urina non più del 5% del prodotto, mentre il resto viene eliminato nelle feci. L'assorbimento aumenta invece quando la mucosa è danneggiata. In caso di perforazione l'assorbimento diviene totale e rapido, con diffusione all'interno della cavità peritoneale ed eliminazione del prodotto nell'urina. Di conseguenza, il verificarsi di effetti sistemici dose-dipendenti dipende dalle condizioni della mucosa intestinale.
- o Tuttavia il meccanismo immunoallergico non è dose-dipendente ed è possibile che si manifestino reazioni immunoallergiche in qualsiasi momento e indipendentemente dalla via di somministrazione

Pertanto, in termini di frequenza e intensità delle reazioni avverse esiste una differenza tra:

- Prodotti somministrati per via intravascolare e attraverso alcune specifiche vie e
- prodotti somministrati per via orale, che nei soggetti sani presentano uno scarso assorbimento.

La mielografia non è un indicazione per Hexabrix (vedere paragrafo 4.3 controindicazioni)

Iniziare l'esame solo dopo l'inserimento di un catetere venoso permanente.

Tutti i mezzi di contrasto iodati possono provocare reazioni minori o maggiori, potenzialmente letali. Tali reazioni possono essere immediate (manifestarsi entro 60 minuti) o ritardate (manifestarsi fino a 7 giorni dopo la somministrazione).

Queste reazioni sono spesso imprevedibili, ma si manifestano con maggiore frequenza nei pazienti con anamnesi di reazioni di ipersensibilità a mezzi di contrasto iodati somministrati in precedenti indagini; tali pazienti sono considerati ad alto rischio. In tali pazienti si raccomanda di somministrare una premedicazione.

Per assicurare un immediato intervento di emergenza in caso di reazione di ipersensibilità, devono essere prontamente disponibili i medicinali e le apparecchiature necessari, ad esempio tubo endotracheale e respiratore; ancor più indicato in pazienti che assumono betabloccanti, nei quali l'adrenalina e la perfusione vascolare non risulterebbero sufficientemente efficaci.

Nei pazienti anziani, i neonati, i bambini, i pazienti con danni renali (oliguria o poliuria), iperuricemia, mieloma multiplo, plasmocitoma o diabete mellito (in particolare se di lunga data) è necessario garantire un adeguato apporto di liquidi (assenza di disidratazione) e un normale equilibrio elettrolitico.

Mezzi di contrasto iodati e tiroide

Hexabrix è controindicato nei pazienti con Iper-tiroidismo o tireotossicosi conclamati (vedere paragrafo 4.3 controindicazioni)

Prima di somministrare un mezzo di contrasto iodato, verificare che il paziente non debba sottoporsi a scintigrafia, ad analisi di laboratorio relative alla tiroide o alla somministrazione di iodio radioattivo a scopi terapeutici.

La somministrazione di mezzi di contrasto (per qualsiasi via) altera i risultati dei test ormonali e la captazione di iodio da parte della tiroide e delle metastasi dei tumori tiroidei, finché l'escrezione urinaria di iodio non rientra nei livelli normali.

Distiroidismo

Dopo l'iniezione di mezzi di contrasto iodati, in particolare nei pazienti affetti da gozzo o nei pazienti con anamnesi di distiroidismo, esiste il rischio di episodi di ipertiroidismo o di induzione di ipotiroidismo.

Esiste inoltre un rischio di ipotiroidismo nei neonati sottoposti alla somministrazione (o la cui madre sia stata sottoposta alla somministrazione) di mezzi di contrasto iodati. In tale popolazione occorrerà eseguire sistematicamente lo screening per l'ipotiroidismo dopo la somministrazione del prodotto nei neonati, e in particolare nei bambini prematuri, mediante dosaggio del TSH ed eventualmente del T4 libero, da eseguire a 7-10 giorni e a 1 mese dal sovraccarico di iodio.

Poiché i test della tiroide vengono alterati dai prodotti iodati, è necessario eseguirli prima dell'esame radiologico.

Intolleranza ai mezzi di contrasto iodati

Prima dell'esame:

- Identificare i pazienti a rischio mediante una valutazione accurata dell'anamnesi.
- Nei pazienti a rischio di reazioni di intolleranza (anamnesi di intolleranza a un mezzo di contrasto), si suggerisce una premedicazione con corticosteroidi o antistaminici anti-H1. Ciò non garantisce tuttavia che non si verifichi uno shock anafilattico grave o letale.
- Durante la procedura, adottare le seguenti misure:
 - monitoraggio medico
 - catetere endovenoso permanente.

Dopo l'esame:

- Dopo la somministrazione del mezzo di contrasto, il paziente dovrà essere monitorato per almeno 30 minuti.
- Il paziente dovrà essere informato che esiste la possibilità di reazioni ritardate (fino a 7 giorni dopo la somministrazione) (vedere paragrafo 4.8. Effetti indesiderati).

Insufficienza renale

I mezzi di contrasto iodati possono provocare un'alterazione transitoria della funzione renale o peggiorare un'insufficienza renale preesistente. Adottare le seguenti misure preventive:

Identificare i pazienti a rischio, cioè i soggetti che presentano disidratazione, insufficienza renale, diabete, grave insufficienza cardiaca, gammopatia monoclonale (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom), iperuricemia, anamnesi di insufficienza renale in seguito a somministrazione di mezzo di contrasto iodato, bambini di età inferiore a un anno e anziani affetti da ateroma.

- Idratare, ove necessario, con un'adeguata reintegrazione di acqua e sodio.
- Non somministrare in combinazione con farmaci nefrotossici. Qualora ciò non sia evitabile, occorrerà eseguire con maggiore frequenza i test di laboratorio relativi alla funzione renale. I farmaci in questione comprendono agenti aminoglicosidici, composti a base di organoplatino, metotressato in dosi elevate, pentamidina, foscarnet e una serie di agenti antivirali [aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir], vancomicina, anfotericina B, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus e ifosfamide.
- Far trascorrere almeno 48 ore tra due esami radiologici con iniezione di mezzo di contrasto, o rinviare qualsiasi nuovo esame finché la funzione renale non sarà tornata ai valori basali.
- Prevenire l'acidosi lattica nei pazienti diabetici trattati con metformina, monitorando i livelli di creatinina sierica. In caso di funzione renale normale: sospendere il trattamento con metformina per almeno le 48 ore successive all'esame o fino al ripristino della normale funzione renale. In

caso di alterazioni della funzione renale: la metformina è controindicata. In caso di emergenza: se l'esame deve essere eseguito imperativamente, è necessario adottare delle precauzioni come interrompere la metformina, idratare il paziente, monitorare la funzione renale e i segni di acidosi lattica.

I mezzi di contrasto iodati possono essere utilizzati nei pazienti dializzati, poiché vengono rimossi mediante la dialisi stessa. È necessario tuttavia ottenere preventivamente l'autorizzazione del reparto di emodialisi.

Insufficienza epatica

Procedere con particolare attenzione nei pazienti affetti sia da insufficienza renale, sia da insufficienza epatica, poiché in tal caso aumenta il rischio di ritenzione del mezzo di contrasto.

Asma

Prima di iniettare un mezzo di contrasto iodato, stabilizzare l'asma.

Procedere con particolare cautela nel caso in cui si sia manifestato un attacco di asma durante gli otto giorni precedenti l'esame: il tal caso aumenta infatti il rischio di broncospasmo.

Patologie cardiovascolari gravi

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca conclamata o incipiente, malattie coronariche, ipertensione polmonare o valvulopatia cardiaca, il rischio di edema polmonare, ischemia miocardica, aritmia e disturbi emodinamici gravi aumenta dopo la somministrazione di agenti di contrasto iodati.

In pazienti trattati con sodio ioxaglato e meglumina ioxaglato sono stati riferiti, nel periodo post-commercializzazione, casi di torsione di punta; Hexabrix deve pertanto essere somministrato con cautela nei pazienti che presentano o potrebbero sviluppare una prolungamento del QTc, inclusi i pazienti in terapia con altri medicinali che provocano un prolungamento del QT.

Patologie del sistema nervoso centrale

Il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato caso per caso:

- a causa dell'aumento del rischio di sintomi neurologici nei pazienti con anamnesi di attacco ischemico transitorio, ictus, recente emorragia endocranica, edema cerebrale o idiopatico o epilessia secondaria (tumori, cicatrici);
- in caso di somministrazione intrarteriosa in pazienti alcolisti (alcolismo acuto o cronico) o con dipendenze da altre sostanze.

Feocromocitoma

In seguito alla somministrazione intravascolare di agenti di contrasto i pazienti affetti da feocromocitoma possono manifestare improvvisamente ipertensione, e può essere quindi necessario procedere a un adeguato trattamento prima di avviare l'esame.

Miastenia grave

La somministrazione degli agenti di contrasto può esacerbare i sintomi della miastenia grave.

Esacerbazione degli effetti collaterali

Le reazioni avverse provocate dagli agenti di contrasto iodati possono risultare acute nei pazienti che manifestano agitazione, ansia o condizioni dolorose. In tal caso può essere necessario ricorrere a un trattamento adeguato, che può consistere anche nella sedazione.

Hexabrix 320 contiene 352 mg di sodio ogni 100 ml.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Avvertenze e precauzioni speciali per l'uso mediante specifiche vie di somministrazione a considerevole diffusione sistemica

Prodotti somministrati per via intrauterina

Controindicazioni:

Hexabrix è controindicato in caso di isterosalpingografia durante la gravidanza o in presenza di processi infiammatori acuti a carico della zona pelvica (vedere paragrafo 4.3).

Precauzioni di impiego

Nelle donne in età fertile verificare sistematicamente l'eventualità di una gravidanza in corso mediante il colloquio e i test appropriati. L'esposizione del tratto genitale femminile ai raggi X richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Prodotti somministrati per via orale o rettale

Avvertenze

Se la mucosa intestinale è normale, la diffusione sistemica del mezzo di contrasto iodato è teoricamente troppo limitata per causare effetti sistemici dipendenti dalla dose. Lo stesso non si può dire se la parete intestinale è danneggiata e, in caso di perforazione, il rischio di reazioni avverse è paragonabile a quello della somministrazione sistemica.

Una minore diffusione sistemica non esclude la possibilità di reazioni allergiche. Tali reazioni sono imprevedibili, ma più frequenti nei pazienti che hanno mostrato una particolare sensibilità durante precedenti esami che abbiano richiesto l'impiego di un prodotto a base di iodio.

Prodotti somministrati per via intravascolare e intracavitaria

In pazienti con omocistinuria il prodotto può aumentare il rischio di trombosi ed embolia; se possibile, è consigliabile evitare l'angiografia nei suddetti pazienti.

Nei pazienti che si devono sottoporre ad angiografia cerebrale, è consigliabile particolare attenzione in caso di aterosclerosi avanzata, ipertensione grave, scompenso cardiaco, età avanzata, recente trombosi o embolia cerebrale, emicrania.

Precauzioni da prendere nell'arteriografia periferica:

- In pazienti che si devono sottoporre ad arteriografia periferica, l'ipotensione può manifestarsi a seguito dell'iniezione intra-arteriosa (brachiale) di ioxaglato; questa ipotensione è in genere transitoria e non richiede trattamento. Tuttavia è consigliabile monitorare la pressione sanguigna nei 10 minuti che seguono l'iniezione del prodotto;
- Particolare attenzione dovrebbe essere prestata nell'evitare stravaso del prodotto, ed è raccomandata la fluoroscopia; ciò è particolarmente importante in pazienti con gravi patologie arteriose.

Precauzioni per l'arteriografia coronarica selettiva con o senza ventricolografia sinistra

- Evitare questa procedura entro le due settimane che seguono la diagnosi di infarto del miocardio.

La procedura deve essere effettuata da personale esperto sotto monitoraggio ECG e con la disponibilità di avere immediato accesso alle procedure di rianimazione.

Quando si effettua una cavernosografia peniena, la papaverina è abitualmente impiegata a produrre erezione prima dell'infusione del mezzo di contrasto. Lo ioxaglato può formare un precipitato pastoso con la papaverina; la potenziale formazione del precipitato nel pene può avere gravi conseguenze.

E' raccomandato il monitoraggio della funzione tiroidea (in genere TSH e T4) nei neonati almeno 7-10 giorni ed 1 mese dopo l'esposizione a Hexabrix, in particolare nei neonati pretermine, poiché l'esposizione ad un mezzo di contrasto iodato può causare ipotiroidismo transitorio. La funzionalità tiroidea deve inoltre essere controllata nei neonati, particolarmente nei prematuri, durante le prime settimane di vita, qualora siano stati somministrati mezzi di contrasto iodati alla madre durante la gravidanza.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Metformina nei pazienti diabetici (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego – insufficienza renale)

E' stato osservato che in pazienti trattati con metformina, l'iniezione di mezzi di contrasto iodati può essere associata ad acidosi lattica e può portare all'insufficienza renale acuta. La somministrazione di metformina dovrebbe essere sospesa prima o al momento della somministrazione del mezzo di contrasto; la sospensione dovrebbe continuare per le 48 ore successive alla somministrazione.

Radiofarmaci (vedere anche paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

I mezzi di contrasto iodati possono alterare la captazione di iodio radioattivo da parte del tessuto tiroideo per diverse settimane e provocare di conseguenza un ridotto assorbimento nella scintigrafia tiroidea e una diminuzione dell'efficacia terapeutica dello iodio 131.

Nei pazienti che devono sottoporsi a scintigrafia renale con iniezione di radiofarmaco escreto attraverso i tubuli renali, è preferibile eseguire l'esame prima di iniettare il mezzo di contrasto iodato.

Betabloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Questi medicinali riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare che agiscono nei disturbi emodinamici. È necessario che il medico tenga presente quest'interazione prima di iniettare il mezzo di contrasto iodato e che abbia a disposizione l'adeguata attrezzatura di emergenza.

Diuretici

Poiché i diuretici sono associati al rischio di disidratazione, prima di iniettare il mezzo di contrasto è necessario eseguire la reidratazione con acqua ed elettroliti, onde evitare il rischio di insufficienza renale acuta, in particolare in caso di somministrazione di dosi elevate di agente di contrasto iodato.

Interleuchina-2

Il rischio di sviluppare una reazione ai mezzi di contrasto è maggiore nei pazienti recentemente sottoposti a trattamento con interleuchina 2 (per via endovenosa). Le reazioni possono essere eruzione cutanea o, più raramente, ipotensione, oliguria o anche insufficienza renale.

Altre forme di interazione

Quando si esegue una cavernosonografia peniena, si utilizza comunemente la papaverina per produrre l'erezione prima dell'infusione del mezzo di contrasto. Lo ioxaglato può formare un precipitato pastoso con la papaverina; l'eventuale formazione del precipitato nel pene può avere serie conseguenze.

La presenza di concentrazioni elevate di mezzi di contrasto iodati nel plasma e nell'urina può interferire con la determinazione *in vitro* di bilirubina, proteine e sostanze inorganiche (ferro, rame, calcio e fosfato). Si raccomanda di non eseguire tali analisi durante le 24 ore successive all'esame.

Dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati i test tiroidei (PBI, iodio marcato) risultano alterati per varie settimane. Per evitare risultati ambigui, procedere al dosaggio diretto degli ormoni tiroidei (tirossina, triiodotironina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Gli studi tossicologici sulla funzione riproduttiva non hanno evidenziato effetti sulla riproduzione e la fertilità.

Donne potenzialmente fertili

Quando è necessario esporre ai raggi X donne potenzialmente fertili, si devono assumere sempre informazioni su una possibile gravidanza.

Gravidanza

L'uso del mezzo di contrasto in gravidanza è sconsigliato.

È preferibile evitare l'esposizione ai raggi x durante la gravidanza

I dati relativi all'uso di acido ioxaglico nelle donne in gravidanza sono limitati o inesistenti.

Gli studi sugli animali non indicano la presenza di effetti dannosi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva.

Hexabrix non deve essere utilizzato in gravidanza, a meno che la condizione clinica della paziente non richieda il trattamento con acido ioxaglico.

Solo se il medico ritiene indispensabile l'indagine ed i risultati superano gli eventuali rischi ad essa connessi, deve essere preso in considerazione l'impiego del mezzo di contrasto.

Il sovraccarico transitorio di iodio che si verifica in seguito alla somministrazione nella madre può provocare distiroidismo fetale qualora l'esame venga eseguito dopo 14 settimane di amenorrea.

Allattamento

Poiché l'acido ioxaglico viene escreto nel latte umano, non è possibile escludere l'esistenza di un rischio per il neonato/bambino. L'allattamento con latte materno deve pertanto essere interrotto durante le 24 ore successive alla somministrazione di Hexabrix.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Poiché, sia pur raramente, possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione

4.8. Effetti indesiderati

Nelle sperimentazioni cliniche effettuate su 3791 pazienti, gli effetti indesiderati riportati erano generalmente di natura transitoria e di intensità da leggera a moderata. Gli effetti riportati con maggiore frequenza sono sensazione di calore e nausea

Dal momento della commercializzazione, le reazioni avverse più comunemente riportate a seguito della somministrazione di Hexabrix sono state nausea,

vomito, orticaria, sensazione di calore e dolore nel sito di somministrazione, indolenzimento e rossore nel sito di iniezione sono stati riportati piuttosto raramente.

Nell'ambito delle reazioni di ipersensibilità, l'effetto più comunemente riportato è la reazione cutanea, di tipo localizzato, esteso o generalizzato.

Tali reazioni si manifestano nella maggior parte dei casi immediatamente (durante l'iniezione o nell'arco dell'ora successiva all'inizio dell'iniezione), ma possono essere talvolta ritardate (da un'ora a vari giorni dopo l'iniezione), nel qual caso si presentano come reazioni cutanee.

Le reazioni immediate possono accompagnarsi a uno o più effetti, che possono presentarsi contemporaneamente o in successione e che comprendono di solito manifestazioni cutanee, respiratorie e/o cardiovascolari, ognuna delle quali può essere il segno anticipatore di una manifestazione anafilattica/anafilattoide, o di uno shock incipiente che, può, rivelarsi anche fatale.

Ci sono state segnalazioni di casi ad esito fatale di acidosi lattica a seguito della somministrazione di mezzi di contrasto iodati per Raggi-X in pazienti trattati con metformina (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5)

Gli effetti indesiderati sono illustrati nella tabella sottostante, suddivisi in base alla classe di sistemi e organi (SOC) e alla frequenza, che comprende le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $1 < 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $1 < 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati riportati provengono da studi osservazionali su un totale di 4.995 pazienti (dati di postmarketing surveillance).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	<u>Non nota:</u> Ipersensibilità, reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico), reazioni anafilattoidi
Patologie endocrine	<u>Molto raro:</u> Patologia della tiroide
Disturbi psichiatrici	<u>Molto raro:</u> Agitazione*, stato confusionale*, allucinazioni*
Patologie del sistema nervoso	<u>Molto raro:</u> Cefalea, amnesia*, disturbi del linguaggio*, tremore*, parestesia*, paresi/paralisi*, convulsioni*, sonnolenza*, coma* <u>Non nota</u> Sincope°, pre-sincope, ictus

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Patologie dell'occhio	<u>Molto raro:</u> Compromissione della visione*, fotofobia, cecità transitoria
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<u>Molto raro:</u> Udito compromesso*, vertigini
Patologie cardiache	<u>Raro:</u> Bradicardia, alterazione dell ECG <u>Molto raro:</u> Aritmia, tachicardia, arresto cardiaco, angina pectoris, infarto del miocardio <u>Non nota:</u> Fibrillazione ventricolare, torsione di punta, alterazioni del flusso coronarico
Patologie vascolari	<u>Molto raro:</u> Collasso circolatorio, tromboflebite, ipotensione <u>Non nota:</u> tromboembolie
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<u>Molto raro:</u> Starnuti, tosse, costrizione alla gola, dispnea, broncospasmo, edema laringeo, laringospasmo, edema polmonare, insufficienza respiratoria <u>Non nota:</u> ipertensione polmonare
Patologie gastrointestinali	<u>Molto raro:</u> Nausea, vomito, dolori addominali, aumento di volume della ghiandola parotide, ipersecrezione salivare, diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Molto raro:</u> <i>Immediato:</i> Prurito, eritema, orticaria, angioedema <i>Ritardato:</i> Eczema, esantema maculopapulare, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica <u>Raro:</u> <u>iperidrosi</u>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<u>Molto raro:</u> Effusione articolare**, artralgia**
Patologie renali e urinarie	<u>Molto raro:</u> Insufficienza renale acuta, anuria <u>Non nota:</u> nefropatia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	<u>Molto raro:</u> Dolore pelvico°

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza: reazione avversa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Raro:</u> <u>Tromboflebite locale, astenia</u> <u>Molto raro:</u> Malessere, sensazione di calore, dolore nella sede di iniezione, stravasamento nella sede di iniezione, infiammazione nella sede di iniezione, necrosi nella sede di iniezione <u>Non nota:</u> Febbre, brividi, rossore, disagio
Esami diagnostici	<u>Molto raro:</u> Aumento della creatininemia ematica
Patologie endocrine	Frequenza :non nota ipotiroidismo neonatale transitorio

* Esami con concentrazioni elevate di mezzo di contrasto iodato nel sangue dell'arteria cerebrale

** Artrografia

° Isterosalpingografia

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio si manifesta di solito con squilibri elettrolitici, insufficienza cardiorespiratoria e insufficienza renale. La gestione del sovradosaggio deve mirare al supporto delle funzioni vitali e al trattamento rapido dei sintomi. In caso di dose molto elevata, la perdita di acqua ed elettroliti deve essere compensata mediante un'adeguata idratazione. La funzione renale dovrà essere monitorata per almeno tre giorni. È possibile, ove necessario, sottoporre il paziente a emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: MEZZI DI CONTRASTO RADIOLOGICI, IODATI, IDROSOLUBILI, NEFROTROPICI A BASSA OSMOLARITA'

Codice ATC: V08AB03

I sali dell'acido ioxaglico costituiscono un mezzo di contrasto iodato, ionico, idrosolubile.

Hexabrix possiede in vitro un effetto anticoagulante maggiore rispetto a quello osservato con i mezzi di contrasto non ionici a bassa osmolalità, per i quali sono stati segnalati in vitro casi di "coagulazione" (formazione di coaguli nel catetere o nella siringa). Inoltre è stato dimostrato che Hexabrix, a differenza dei mezzi di contrasto non ionici, non induce attivazione piastrinica (nessun rilascio di fattori pro-coagulanti) ed inibisce l'aggregazione piastrinica.

A causa dei suoi effetti sull'emostasi, Hexabrix 320 riduce il rischio di formazione di coagulo nei cateteri e nei fili-guida utilizzati durante l'angioplastica.

Diversi studi clinici eseguiti nel corso di angioplastica coronarica transluminale percutanea indicano che, Hexabrix 320 mg /ml, induce una diminuzione del rischio trombotico immediato legato alla procedura.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo iniezione endovenosa solo una ridottissima quota dell'acido ioxaglico è legata alle proteine plasmatiche. Il prodotto è eliminato per filtrazione glomerulare senza essere metabolizzato. In soggetti sani, circa il 50% della dose somministrata per via endovenosa viene eliminato con le urine entro 2 ore; dopo 24 ore, l'eliminazione è pari al 90% della dose.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'escrezione biliare del farmaco aumenta notevolmente.

A differenza dei mezzi di contrasto classici ed ipertonici, lo ioxaglato non provoca diuresi osmotica se non in minima percentuale. In seguito a ciò la concentrazione dello iodio urinario è 2 - 3 volte superiore a quella ottenuta con prodotti ipertonici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La D.L.₅₀ dell'Hexabrix 320 mg /ml soluzione iniettabile dopo somministrazione endovena nel topo è stata valutata in 12,8 g di iodio/Kg di peso corporeo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio edetato disodico, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce. Conservare a riparo delle radiazioni Roentgen. Il prodotto non deve essere congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro trasparente confezionati in astuccio di cartoncino. Flaconi contenenti 20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml di soluzione iniettabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GUERBET, Roissy CdG Cedex, BP 57400, F-95943, Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026307025 - HEXABRIX "320 mg/ml soluzione iniettabile" flacone da 20 ml
026307037 - HEXABRIX "320 mg/ml soluzione iniettabile" flacone da 50 ml
026307049 - HEXABRIX "320 mg/ml soluzione iniettabile" flacone da 100 ml
026307064 - HEXABRIX "320 mg/ml soluzione iniettabile" flacone da 200 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12.11.1986 / Maggio 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO