Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1800

BUENOS AIRES, 18 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010337-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. representante en Argentina de LABORATORIOS ANDRE GUERBET DE PARIS. FRANCIA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto XENETIX / IOBITRIDOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVASCULAR, 54,840 g/100 ml; 65,810 g/100 ml; 76,780 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 44.404.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97 y Circular Nº 4/13.

Que de fojas 266 a 267 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1 800

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 170, 179, 188, 197, 207, 217, 227, 237, 247, prospectos de fojas 171 a 178, 180 a 187, 189 a 196, 198 a 206, 208 a 216, 218 a 226, 228 a 236, 238 a 246 y 248 a 256, e información para el paciente de fojas 257 a 259, 260 a 262 y 263 a 265, desglosando de fojas 170, 171 a 178, 197, 198 a 206, 227, 228 a 236 y 257 a 259, para la Especialidad Medicinal denominada XENETIX / IOBITRIDOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVASCULAR, 54,840 g/100 ml; 65,810 g/100 ml; 76,780 g/100 ml, propiedad de la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. representante en Argentina de LABORATORIOS ANDRE GUERBET DE PARIS. FRANCIA, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 44.404 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1800

el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010337-13-5

DISPOSICIÓN Nº 1800

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1800

A.N.M.A.T. FOLIO 254 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

XENETIX
IOBITRIDOL
Solución Inyectable Intravascular

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se la ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido de la Información

En este prospecto

1. Qué es XENETIX solución inyectable y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de usar XENETIX solución inyectable.
3. Como usar XENETIX solución inyectable.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de XENETIX solución inyectable.
6. Datos adicionales

1. QUÉ ES XENETIX solución inyectable, Y PARA QUÉ SE UTILIZA

XENETIX pertenece al grupo de medios de contraste yodados. Estos medicamentos se utilizan durante una exploración radiológica.

Indicaciones terapéuticas

XENETIX sirve para intensificar el contraste de las imágenes obtenidas durante estas exploraciones con el fin de visualizar y delimitar mejor el contorno de determinadas partes del cuerpo.
Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR XENETIX solución inyectable

Contraindicaciones

No use XENETIX solución inyectable:

- Si es alérgico al principio activo (iobitridol) o a cualquiera de los demás componentes de XENETIX. Encontrará la lista de los componentes en la sección 6, "Información adicional".
- Si ha sufrido ya una reacción alérgica tras la inyección de un medicamento que contenga el mismo principio activo (el iobitridol) (ver también la sección 4, "Posibles efectos adversos").
- Si presenta un exceso de hormonas tiroideas (tirotoxicosis).
- Si está embarazada, cree que está embarazada y debe someterse a una exploración del útero y las trompas, que son los conductos que comunican el útero con el ovario (histerosalpingografía).

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Tenga especial cuidado con XENETIX solución inyectable:

Como todos los medios de contraste yodados, con independencia de la vía de administración y la dosis, existe la posibilidad de efectos adversos que pueden ser mínimos, pero pueden poner en peligro la vida. Estos efectos pueden aparecer en la primera hora o, más rara vez, en los 7 días siguientes a la administración. Son a menudo imprevisibles, pero el riesgo de que aparezcan aumenta si ya ha sufrido una reacción a una administración previa de un medio de contraste yodado (ver sección 4, «Posibles efectos adversos»).

Antes de la exploración, debe informar a su médico si está en una de las situaciones siguientes:

- Si ha sufrido ya una reacción a un medio de contraste yodado con motivo de una exploración.
- Si sufre deterioro de la función de los riñones (insuficiencia renal),
- Si sufre simultáneamente deterioro de la función de los riñones y del hígado (insuficiencia renal y hepática).
- Si sufre deterioro de la función del corazón (insuficiencia cardíaca) o cualquier otra enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos.
- Si tiene una concentración elevada de azúcar en sangre (diabetes).
- Si sufre una enfermedad del páncreas (pancreatitis aguda).
- Si tiene asma y ha sufrido una crisis asmática en los 8 días anteriores a la exploración.
- Si sufre epilepsia.
- Si ha sufrido un ataque cerebral, si ha sufrido en un pasado reciente hemorragias en el interior del cráneo (hemorragia intracraneal).
- Si presenta un aumento de la cantidad de líquido en el interior del cerebro (edema cerebral).
- Si presenta una producción excesiva de hormonas que causa una tensión arterial muy elevada.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

N. V. T. FOLIO 258 MESA DE ENTRADAS

(feocromocitoma).
- Si sufre una enfermedad de los músculos (miastenia).
- Si sufre o ha sufrido una enfermedad del tiroides.
- Si debe someterse próximamente a una exploración del tiroides o a un tratamiento con yodo radiactivo.
- Si sufre una enfermedad de la médula ósea (mieloma, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple o enfermedad de Waldenström).
- Si sufre ansiedad o nerviosismo o tiene dolores (caso en el que pueden aumentar los efectos adversos).
- Si bebe regularmente grandes cantidades de alcohol o toma drogas.
- Si sufre cualquier otra enfermedad.

Uso de XENETIX solución inyectable con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:
- un medicamento para tratar una concentración elevada de azúcar en sangre (metformina).
- un medicamento para tratar una enfermedad del corazón o la tensión arterial alta (del grupo de los betabloqueantes o de los diuréticos).
- un medicamento utilizado para tratar determinados cánceres (interleucina 2).

Si toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta, consulte a su médico o farmacéutico.
Embarazo
No debe recibir nunca XENETIX si está embarazada o si cree que lo está y debe someterse a una exploración del útero y las trompas (los conductos que comunican el útero con los ovarios).
Si está embarazada o presenta un retraso de la regla, es imprescindible que informe de ello a su médico antes de someterse a la exploración radiológica.
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.
Lactancia
XENETIX puede eliminarse en la leche materna.
No debe dar el pecho durante al menos 24 horas tras la administración de XENETIX.
Conducción y uso de máquinas
Sin ningún riesgo conocido hasta el momento.
Si nota cualquier tipo de malestar tras la exploración, no debe conducir ni usar máquinas.
Información importante sobre algunos de los componentes de XENETIX:
Este medicamento contiene sodio. La concentración de sodio es inferior a 1 mmol por 100 ml, por lo que puede considerarse "sin sodio".

3. CÓMO USAR XENETIX solución inyectable

Posología
La dosis inyectada, que puede variar según el tipo de exploración y la técnica empleada, pero también según su peso, gasto cardíaco y estado general, la determina exclusivamente el médico.

Forma y vía de administración
Solución inyectable por vía intravascular o intracavitaria.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, XENETIX puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Pueden aparecer reacciones alérgicas, en ocasiones graves.
Puede reconocerse una alergia por los efectos siguientes:
- Reacciones que aparecen muy rápidamente (a menudo en la primera hora) en forma de granos en la piel, enrojecimiento (eritema) y picores (urticaria localizada o extensa) e hinchazón brusca de la cara y del cuello (edema de Quincke).
- Reacciones de aparición más tardía en la piel en forma de salpullido (erupciones maculopapulosas) y, excepcionalmente, de lesiones graves e importantes de la piel con aspecto de vesículas y ampollas en el cuerpo (síndrome de Lyell o de Stevens-Johnson).
- Efectos en la respiración: tos, inflamación de la nariz (rinitis), sensación de opresión en la garganta, dificultad para respirar, hinchazón de la garganta (edema de la laringe), dificultad para respirar asociada con tos (espasmo bronquial), paro respiratorio.
- Efectos sobre el corazón y los vasos: tensión arterial baja (hipotensión), vértigo, malestar general, trastornos del ritmo cardíaco, paro cardíaco.
- Efectos digestivos: náuseas, vómitos, dolores de vientre.
  Si experimenta uno de estos efectos durante o después de la inyección de XENETIX, debe informar de ello a su médico inmediatamente.

Pueden aparecer otros efectos adversos, como:
- Efectos sobre el corazón y los vasos sanguíneos
- Efectos sobre los nervios y los sentidos
- Trastornos de la digestión

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

- Efectos en los riñones
- Trastornos respiratorios

En la parte del cuerpo en la que se inyecte XENETIX:

- dolor e hinchazón leves y temporales
- formación de un coágulo de sangre en una vena de la pierna (tromboflebitis)
- inflamación o incluso destrucción local de la piel en caso de difusión del producto fuera de los vasos en los que se inyecte XENETIX.

Si nota efectos adversos no mencionados en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, comuníqueselo a su médico.

5. **CONSERVACIÓN DE XENETIX solución inyectable**

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.
No utilice XENETIX solución inyectable, después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco.

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

6. **DATOS ADICIONALES**

Composición de XENETIX solución inyectable por 100 ml de solución
El principio activo es: iobitridol
XENETIX 250 (250 mg de yodo/ml) solución inyectable contiene: 54,84 g de iobitridol (cantidad equivalente a 25 g de yodo).
XENETIX 300 (300 mg de yodo/ml) solución inyectable contiene: 65,81 g de iobitridol (cantidad equivalente a 30 g de yodo).
XENETIX 350 (350 mg de yodo/ml) solución inyectable contiene: 76,78 g de iobitridol (cantidad equivalente a 35 g de yodo).

Los demás componentes son: Edetato de Calcio y Sodio, Trometamol base, Clorhidrato de Trometamol, Hidróxido de Sodio o Acido Clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO Nº 44.404

ELABORADO En GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: Dr. PABLO STAHL FARMACÚETICO

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

1800

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO
XENETIX 250
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: Envases conteniendo:15 ml, 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml y 500 ml (*)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	54,840 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 44.404

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: DR. PABLO STAHL FARMACÉUTICO

Lote N° : ..... Fecha de vencimiento: .....

(*) 25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

1800

A.N.M.A.T. FOLIO 141 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO
XENETIX 250
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	54,840 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

- Contenido de iodo por mililitro: 250 mg
- Viscosidad a 20 °C: 6 mPa.s
- Viscosidad a 37 °C: 4 mPa.s
- Osmolalidad: 585 mOsm / kg H_2O
- Cantidad de iodo por frasco de 50 ml: 12,5 g
- Cantidad de iodo por frasco de 100 ml: 25 g
- Cantidad de iodo por frasco de 200 ml: 50 g
- Cantidad de iodo por frasco de 500 ml: 125 g

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad. Código ATC: V08AB11

INDICACIONES:
Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Medio de contraste destinado a los siguientes usos:

- Flebografía
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intraarterial
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

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

En caso de insuficiencia renal, la eliminación se realiza principalmente por vía biliar. La sustancia es dializable.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los resultados toxicológicos demuestran la ausencia de efectos o su aparición en condiciones muy distantes de las previstas en la clínica humana (posología, repetición de dosis) por vía intravenosa. En administración única en dosis altas (9 a 18 g de iodo/kg), XENETIX provoca signos transitorios de hipotermia, depresión respiratoria y lesiones histológicas dependientes de la dosis en los órganos de destino (hígado, riñón), como vacuolización hepatocitaria, vacuolización y ectasia tubular. En administración reiterada durante 28 días en el perro en dosis elevadas (2,8 g de iodo/kg) se ha observado una degeneración granulovacuolar reversible que desaparece al interrumpir el tratamiento.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 142 MESA DE ENTRADAS

En caso de extravasación puede observarse un efecto irritante local.
Los resultados de los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

POSOLOGÍA/MODO DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis debe ser adaptada al tipo de examen y los territorios a opacificar, así como al peso corporal y a la función renal de los pacientes, especialmente en caso de niños.
Posología media recomendada:

Indicaciones	Dosis media (ml/kg)	Volumen total (mín.-máx.) ml
Flebografía	2,6	150-220
Tomografía computarizada del tórax	2,0	95-170
Angiografía digital por vía intraarterial	3,1	75-360
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	0,7	< 50 ml

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes
- Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada tras la inyección de XENETIX 250.
- Tirotoxicosis franca

ADVERTENCIAS:
- Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.
- El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:

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

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados
Advertencias
En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de XENETIX.
Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles.
El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.
Se han postulado muchos mecanismos:
- Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 143 MESA DE ENTRADAS

- Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.
- Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste XENETIX (anafilaxia)
- Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas)

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

Medios de contraste iodados y tiroides

Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará iodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de iodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

Otras advertencias

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de Xenetix.

PRECAUCIONES

Intolerancia a los medios de contraste iodados

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- Vigilancia médica
- Mantenimiento de una vía de acceso venoso

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días) (ver sección Reacciones adversas)

Insuficiencia renal

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.

- Identificar a los pacientes de riesgo: pacientes deshidratados, con insuficiencia renal, diabéticos, con insuficiencia cardíaca grave, con gammapatía monoclonal (mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström), con antecedentes de insuficiencia renal tras la administración de medios de contraste iodados, niños menores de 1 año y ancianos con ateromatosis.
- En su caso, hidratar mediante aporte hidrosódico adecuado.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

• Se evitará asociar medicamentos nefrotóxicos (si la asociación es imprescindible, habrá que reforzar la vigilancia biológica renal. Dichos fármacos incluyen aminoglucósidos, organoplatinos, metotrexato en dosis altas, pentamidina, foscarnet, algunos antivirales (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, amfotericina B, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, ifosfamida.

• Respetar un intervalo mínimo de 48 horas entre dos exploraciones radiológicas con la inyección de medio de contraste o retrasar cualquier nueva exploración hasta la recuperación de la función renal inicial.

• Evitar la acidosis láctica en el diabético tratado con metformina en función de la creatininemia. Función renal normal: interrumpir la administración de metformina desde la administración del medio de contraste durante un período mínimo de 48 horas o hasta la normalización de la función renal. Función renal anormal: está contraindicada la metformina. En urgencias: si la exploración es imperativa, se adoptarán las siguientes precauciones: interrupción de la metformina, hidratación, seguimiento de la función renal y evaluación de signos de acidosis láctica.

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.

Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

Asma

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

Disfunción tiroidea

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

Trastornos cardiovasculares (ver sección Reacciones adversas)

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

Trastornos del sistema nervioso central

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:

• En virtud del riesgo de agravamiento de la sintomatología neurológica en pacientes con accidente isquémico transitorio,

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

infarto cerebral agudo, hemorragia intracraneal reciente, edema cerebral, epilepsia idiopática o secundaria (tumor, cicatriz).

- En caso de administración por vía intraarterial en alcohólico (alcoholismo agudo o crónico) y en adictos a otras sustancias.

Feocromocitoma

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

Miastenia

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

Agravamiento de acontecimientos adversos

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

Excipientes

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

Advertencias y precauciones de empleo referentes a algunas vías de administración con difusión sistémica notable

Advertencias y precauciones de empleo referentes a algunas vías de administración con difusión sistémica notable

Pancreatitis aguda en caso de pancreatografía retrógrada endoscópica (PRE).

<u>Interacciones Medicamentosas</u>:

Medicamentos

+ Metformina en diabéticos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Insuficiencia renal).

+ Radiofármacos (ver sección Advertencias)

Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de iodo radiactivo por el tejido tiroideo, lo que puede provocar, por una parte, una falta de fijación en la gammagrafía tiroidea y, por otra, una reducción de la eficacia terapéutica del iodo 131.

Si se ha previsto una gammagrafía renal por inyección de radiofármacos secretados por los túbulos renales, es preferible hacerla antes de la inyección del medio de contraste iodado.

+ Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Estos fármacos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales: se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ Diuréticos

En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la rehidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

+ Interleucina 2

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): exantema o más raramente hipotensión arterial, oliguria e insuficiencia renal.

Otras formas de interacción

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

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 176 MESA DE ENTRADAS

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno. En ausencia de efecto teratógeno en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógenos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.

Fetotoxicidad

La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste iodado si está indicada la exploración en una gestante.

Mutagenicidad y fertilidad

El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.

No se dispone de datos sobre la función reproductiva.

Lactancia

Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

Incompatibilidades

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

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de XENETIX (aparte de la sensación de calor), siendo los más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de XENETIX son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de XENETIX son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Precauciones de empleo).

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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

*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

1800

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:

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

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.
Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con XENETIX, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.
En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.
En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.
Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:
Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).
Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos **con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).**
Población pediátrica
Las reacciones adversas de XENETIX en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

PRESENTACIONES:
Envases conteniendo: 15, 20, 50, 60, 100, 150, 200, 250 y 500 ml
25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 44.404
ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS LTDA, Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561, Río de Janeiro, Brasil.
IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires, República Argentina.
DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico

Fecha de la última revisión: .../.../...

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

1800

A.N.M.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO
XENETIX 300
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: Envases conteniendo:15 ml, 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml y 500 ml (*)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	65,810 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 44.404

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: DR. PABLO STAHL FARMACÉUTICO

Lote N° : ..... Fecha de vencimiento: .....

(*) 25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO
XENETIX 300
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	65,810 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

- Contenido de iodo por mililitro: 300 mg
- Viscosidad a 20 °C: 11 mPa.s
- Viscosidad a 37 °C: 6 mPa.s
- Osmolalidad: 695 mOsm / kg H_2O

- Cantidad de iodo por frasco de 20 ml: 6g
- Cantidad de iodo por frasco de 50 ml: 15g
- Cantidad de iodo por frasco de 60 ml: 18g
- Cantidad de iodo por frasco de 75 ml: 22,5g
- Cantidad de iodo por frasco de 100 ml: 30g
- Cantidad de iodo por frasco de 150 ml: 45g
- Cantidad de iodo por frasco de 200 ml: 60g
- Cantidad de iodo por frasco de 500 ml: 150g

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad. Código ATC: V08AB11

INDICACIONES:
Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Medio de contraste destinado a los siguientes usos:
- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiografía
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- Artrografía
- Histerosalpingografía

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Propiedades farmacocinéticas
Inyectado por vía vascular, iobitridol se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. En el ser humano, la semivida de eliminación es de 1,8 h, el volumen de distribución es de 200 ml/kg y el aclaramiento total medio es de 93 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante (<2%). Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por XENETIX está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado.
En caso de insuficiencia renal, la eliminación se realiza principalmente por vía biliar. La sustancia es dializable.
Datos preclínicos sobre seguridad
Los resultados toxicológicos demuestran la ausencia de efectos o su aparición en condiciones muy distantes de las previstas en la clínica humana (posología, repetición de dosis) por vía intravenosa. En administración única en dosis altas (9 a 18 g de iodo/kg), XENETIX provoca signos transitorios de hipotermia, depresión respiratoria y lesiones histológicas dependientes de

LABORATORIOS TEMIS TOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 189 MESA DE ENTRADAS

la dosis en los órganos de destino (hígado, riñón), como vacuolización hepatocitaria, vacuolización y ectasia tubular. En administración reiterada durante 28 días en el perro en dosis elevadas (2,8 g de iodo/kg) se ha observado una degeneración granulovacuolar reversible que desaparece al interrumpir el tratamiento.
En caso de extravasación puede observarse un efecto irritante local.
Los resultados de los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis debe ser adaptada al tipo de examen y los territorios a opacificar, así como al peso corporal y a la función renal de los pacientes, especialmente en caso de niños.
Posología media recomendada para las vías intravasculares:

Indicaciones	Dosis media ml/kg	Volumen total (mín-máx) ml
Urografía en inyección: - intravenosa rápida - intravenosa lenta	 1,2 1,6	 50-100 100
Tomografía computarizada: - craneal - cuerpo entero	 1,4 1,9	 20-100 20-150
Angiografía digital por vía intravenosa	1,7	40-270
Arteriografía: - cerebral - extremidades inferiores	 1,8 2,8	 42-210 85-300
Angiocardiografía	1,1	70-125
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	0,7	< 50 ml

Posología media recomendada para las vías intracavitarias:

Indicaciones	Volumen medio ml	Observaciones
Artrografía	5 a 20	El volumen se adaptará a la articulación
Histerosalpingografía	5 a 20	Se adaptará en función del volumen uterino

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes
- Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada tras la inyección de XENETIX 300
- Tirotoxicosis franca
- Histerosalpingografía en caso de gestación

ADVERTENCIAS:
• Hay riesgo de alergia, sean cuales sean la vía de administración y la dosis.
• El riesgo de intolerancia no es unívoco con las especialidades administradas localmente para la opacificación de cavidades corporales:
a) La administración por determinadas vías (articular, biliar, intratecal, intrauterina, etc.) entraña una distribución sistémica no desdeñable: pueden observarse efectos sistémicos.
b) La administración por vía oral o rectal implica habitualmente una difusión sistémica muy limitada; si la mucosa digestiva es normal, solo se detecta en orina un máximo de un 5% de la dosis administrada y el resto se elimina con las heces.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

Sin embargo, en caso de alteraciones de la mucosa, la absorción aumenta y puede ser total y rápida en caso de perforación, o paso a la cavidad peritoneal; en tal caso, el medicamento se elimina por vía urinaria. Por tanto, la eventual aparición de efectos sistémicos dependientes de la dosis está en función del estado de la mucosa digestiva.

c) El mecanismo inmunoalérgico no depende de la dosis y puede observarse siempre, cualquiera que sea la vía de administración.

Por consiguiente, en cuanto a la frecuencia e intensidad de los acontecimientos adversos, se contraponen:

- Las especialidades administradas por vía vascular y determinadas vías locales
- Las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados

Advertencias

En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de XENETIX.

Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Se han postulado muchos mecanismos:

- Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares
- Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.
- Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste XENETIX (anafilaxia)
- Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas)

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

Medios de contraste iodados y tiroides

Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará iodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de iodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

Otras advertencias

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de XENETIX.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES:

Intolerancia a los medios de contraste iodados

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- Vigilancia médica
- Mantenimiento de una vía de acceso venoso

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días) (ver sección Reacciones adversas)

Insuficiencia renal

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.

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

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.

Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 19/68

mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

Asma

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

Disfunción tiroidea

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

Trastornos cardiovasculares (ver sección Reacciones adversas)

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

Trastornos del sistema nervioso central

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:

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

Feocromocitoma

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

Miastenia

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

Agravamiento de acontecimientos adversos

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

Excipientes

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

<u>Interacciones medicamentosas</u>:

Medicamentos

+ Metformina en diabéticos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Insuficiencia renal).
+ Radiofármacos (ver sección Advertencias)

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 203 MESA DE ENTRADAS

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

Otras formas de interacción

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.
En ausencia de efecto teratógeno en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógenos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.

Fetotoxicidad

La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste iodado si está indicada la exploración en una gestante.

Mutagenicidad y fertilidad

El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.
No se dispone de datos sobre la función reproductiva.

Lactancia

Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

Incompatibilidades

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

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de XENETIX (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de XENETIX son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de XENETIX son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.

Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Precauciones de empleo).

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes.

Clasificación por sistemas y órganos	**Frecuencia: reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Rara: hipersensibilidad Muy rara: reacción anafilactoide, reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy rara: trastornos tiroideos
Trastornos del sistema nervioso	Rara: presíncope (reacción vasovagal), temblores*, parestesias* Muy rara: coma*, convulsiones*, confusión mental*, trastornos visuales*, amnesia*, fotofobia*, ceguera transitoria*, somnolencia*, agitación*, cefaleas
Trastornos auditivos y del laberinto	Rara: vértigo Muy rara: trastornos de la audición
Trastornos cardíacos	Rara: taquicardia Muy rara: paro cardíaco, infarto de miocardio (más frecuente después de una inyección intracoronaria), arritmia, fibrilación ventricular, angina
Trastornos vasculares	Rara: hipotensión arterial Muy rara: colapso cardiovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rara: disnea, tos, obstrucción laríngea, estornudos Muy rara: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo

LABORATORIOS TEMIS LOSAL S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

A.N.M.A.T. FOLIO 205 MESA DE ENTRADAS

Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente: náuseas Rara: vómitos Muy rara: dolores abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara: edema angioneurótico, urticaria (localizada o extendida), eritema, prurito Muy rara: pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eczema, exantema maculopapular (tratándose en todos los casos de reacciones de hipersensibilidad retardada)
Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación
Exploraciones clínicas	Muy rara: elevación de la creatininemia

*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:

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

Se puede producir de inmediato un colapso cardiovascular de gravedad variable, sin signos precursores, y complicar las manifestaciones cardiovasculares mencionadas en la tabla anterior.
Los dolores abdominales y la diarrea, no observados con XENETIX, están principalmente relacionados con la administración por vía oral o rectal.
En ausencia de extravasación del producto inyectado, puede aparecer un dolor localizado y un edema en el lugar de la inyección, si bien tienen un carácter benigno y transitorio.
En la administración intraarterial, la sensación dolorosa en el lugar de la inyección depende de la osmolalidad del producto inyectado.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

Reacciones adversas asociadas a exploraciones específicas:
Artrografía: se han notificado artralgias con frecuencia durante los estudios clínicos (4%).
Histerosalpingografía: se han notificado dolores pélvicos **con frecuencia durante los estudios clínicos (3%).**

Población pediátrica
Las reacciones adversas de XENETIX en los niños deberían ser de la misma naturaleza que las observadas en personas adultas. Su frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

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

PRESENTACION:
Envases conteniendo: 15 ml, 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml y 500 ml
25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 44.404

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: Dr. PABLO STAHL FARMACÉUTICO

Fecha de la última revisión: .../.../...

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

80

A.N.M.A.T. FOLIO 227 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO
XENETIX 350
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

CONTENIDO: Envases conteniendo:15 ml, 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml y 500 ml (*)

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	76,780 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 44.404

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: DR. PABLO STAHL FARMACÉUTICO

Lote N° : ..... Fecha de vencimiento: .....

(*) 25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12798

A.N.M.A.T.
FOLIO 228
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO
XENETIX 350
IOBITRIDOL
Solución Inyectable intravascular

INDUSTRIA BRASILEÑA VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada 100 ml de solución contienen:

Iobitridol (anhidro)	76,780 g
Edetato cálcico de sodio (anhidro)	0,010 g
Clorhidrato de trometamol	0,268 g
Trometamol base	0,0364 g
NaOH 1M o HCl 1M c.s.p.	pH 7,3
Agua destilada apirógena c.s.p.	100 ml

- Contenido de iodo por mililitro: 350 mg
- Viscosidad a 20 °C: 21 mPa.s
- Viscosidad a 37 °C: 10 mPa.s
- Osmolalidad: 915 mOsm / kg H_2O

- Cantidad de iodo por frasco de 20 ml: 7 g
- Cantidad de iodo por frasco de 50 ml: 17,5g
- Cantidad de iodo por frasco de 60 ml: 21 g
- Cantidad de iodo por frasco de 75 ml: 26,25g
- Cantidad de iodo por frasco de 100 ml: 35 g
- Cantidad de iodo por frasco de 150 ml: 52,5g
- Cantidad de iodo por frasco de 200 ml: 70 g
- Cantidad de iodo por frasco de 500 ml: 175g

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Medio de contraste hidrosoluble iodado, no iónico, de baja osmolaridad. Código ATC: V08AB11

INDICACIONES:
Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Medio de contraste destinado a los siguientes usos:
- Urografía intravenosa
- Tomografía computarizada
- Angiografía digital por vía intravenosa
- Arteriografía
- Angiocardiografía

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Propiedades farmacocinéticas
Inyectado por vía vascular, iobitridol se distribuye en el compartimiento intravascular y el espacio intersticial. En el ser humano, la semivida de eliminación es de 1,8 h, el volumen de distribución es de 200 ml/kg y el aclaramiento total medio es de 93 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante (<2%). Se elimina principalmente por vía renal (filtración glomerular sin resorción ni secreción tubular) sin alterar. El efecto de diuresis osmótica inducido por XENETIX está relacionado con la osmolalidad y el volumen inyectado.
En caso de insuficiencia renal, la eliminación se realiza principalmente por vía biliar. La sustancia es dializable.
Datos preclínicos sobre seguridad
Los resultados toxicológicos demuestran la ausencia de efectos o su aparición en condiciones muy distantes de las previstas en la clínica humana (posología, repetición de dosis) por vía intravenosa. En administración única en dosis altas (9 a 18 g de iodo/kg), XENETIX provoca signos transitorios de hipotermia, depresión respiratoria y lesiones histológicas dependientes de la dosis en los órganos de destino (hígado, riñón), como vacuolización hepatocitaria, vacuolización y ectasia tubular. En administración reiterada durante 28 días en el perro en dosis elevadas (2,8 g de iodo/kg) se ha observado una degeneración

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

FOLIO 329 MESA DE ENTRADAS

granulovacuolar reversible que desaparece al interrumpir el tratamiento.
En caso de extravasación puede observarse un efecto irritante local.
Los resultados de los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
La dosis debe ser adaptada al tipo de examen y los territorios a opacificar, así como al peso corporal y a la función renal de los pacientes, especialmente en caso de niños.

Posología media recomendada:

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

CONTRAINDICACIONES:
- Hipersensibilidad al iobitridol o a alguno de los excipientes
- Antecedente de reacción inmediata mayor o cutánea retardada tras la inyección de XENETIX 350
- Tirotoxicosis franca

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

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 19788

M.N.M.A.T. FOLIO 230 MESA DE ENTRADAS

• Las especialidades administradas por vía digestiva y de baja absorción en estado normal.

Informaciones generales sobre el conjunto de los medios de contraste iodados

Advertencias

En ausencia de estudios específicos, la mielografía no es una indicación de XENETIX.

Todos los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones menores o mayores potencialmente mortales. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Frecuentemente son imprevisibles.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

Se han postulado muchos mecanismos:

• Toxicidad directa sobre el endotelio vascular y las proteínas tisulares

• Acción farmacológica que modifica la concentración de determinados factores endógenos (histamina, fracciones del complemento, mediadores de la inflamación), más frecuente con los medios hiperosmolares.

• Alergia inmediata de tipo IgE dependiente del medio de contraste XENETIX (anafilaxia)

• Reacciones alérgicas de mecanismo celular (reacciones cutáneas retardadas)

Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante una administración previa de un medio de contraste iodado presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo u otro medio de contraste iodado y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

Medios de contraste iodados y tiroides

Antes de la administración de medios de contraste iodados hay que cerciorarse de que el paciente no se someterá posteriormente a una exploración gammagráfica o biológica de la tiroides ni se le administrará iodo radiactivo con intención terapéutica.

Efectivamente, la administración por cualquier vía de medios de contraste iodados altera las determinaciones hormonales y la fijación de iodo en la tiroides o en las metástasis de cáncer tiroideo hasta la normalización de la ioduria.

Otras advertencias

La extravasación es una complicación poco frecuente (0,04% a 0,9%) de la inyección intravenosa de medios de contraste. La mayoría de las lesiones, más frecuentes con los productos de alta osmolalidad, son de carácter leve, si bien cualquier medio de contraste iodado puede producir lesiones graves, como una ulceración cutánea, una necrosis de los tejidos o un síndrome compartimental. Los factores de riesgo y/o de gravedad están relacionados con el paciente (un estado vascular deficiente o frágil) y con la técnica (uso de una jeringa eléctrica o de un volumen elevado). Por lo tanto, se deben identificar estos factores, optimizar el lugar de la inyección y la técnica, además de realizar un seguimiento antes, durante y después de la inyección de XENETIX.

PRECAUCIONES:

Intolerancia a los medios de contraste iodados

Antes de la exploración:

• Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.

Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste iodado). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal. Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

• Vigilancia médica

• Mantenimiento de una vía de acceso venoso

Después de la exploración:

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

1800
N.M.S.T.
FOLIO 231
MESA DE ENTRADAS

• Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
• Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días) (ver sección Reacciones adversas)

Insuficiencia renal

Los medios de contraste iodados pueden alterar transitoriamente la función renal o agravar una insuficiencia renal preexistente. Cabe adoptar las siguientes medidas preventivas.

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

Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste iodados, puesto que son dializables. Conviene consultar antes con el servicio de hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Se prestará especial atención cuando coexistan en un mismo paciente una insuficiencia renal y una insuficiencia hepática, situación en la que se intensifica el riesgo de retención del medio de contraste.

Conviene ser prudentes en caso de insuficiencia renal o hepática, diabetes o anemia falciforme.

Es preciso asegurarse de que el estado de hidratación de los pacientes es correcto antes y después de la administración de medios de contraste y, especialmente, en los pacientes con insuficiencia renal y con diabetes, ya que es importante mantener la hidratación para disminuir la degradación de la función renal.

Asma

Se recomienda el control del asma antes de la inyección de un medio de contraste iodado.

Se prestará una atención especial en caso de crisis asmática declarada durante los 8 días anteriores a la exploración por el aumento del riesgo de broncoespasmo.

Disfunción tiroidea

Tras la inyección de un medio de contraste iodado, particularmente en pacientes con bocio o antecedentes de disfunción tiroidea, hay riesgo de crisis de hipertiroidismo o de inducción de hipotiroidismo. Asimismo, hay riesgo de

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 13788

M.A.T. FOLIO 232 MESA DE ENTRADAS

hipotiroidismo en el neonato cuya madre o él mismo han recibido un medio de contraste iodado.

Trastornos cardiovasculares (ver sección Reacciones adversas)

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

Trastornos del sistema nervioso central

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse caso por caso:

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

Feocromocitoma

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

Miastenia

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

Agravamiento de acontecimientos adversos

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

Excipientes

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

Interacciones medicamentosas:

Medicamentos

+ Metformina en diabéticos (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Insuficiencia renal).

+ Radiofármacos (ver sección Advertencias)

Los medios de contraste iodados alteran durante varias semanas la captación de iodo radiactivo por el tejido tiroideo, lo que puede provocar, por una parte, una falta de fijación en la gammagrafía tiroidea y, por otra, una reducción de la eficacia terapéutica del iodo 131.

Si se ha previsto una gammagrafía renal por inyección de radiofármacos secretados por los túbulos renales, es preferible hacerla antes de la inyección del medio de contraste iodado.

+ Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Estos fármacos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales:

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

M.S.P. FOLIO 233 MESA DE ENTRADAS

se informará al médico antes de la inyección del medio de contraste iodado y se dispondrá de medios de reanimación.

+ Diuréticos

En virtud del riesgo de deshidratación inducida por los diuréticos, se requiere la rehidratación hidroelectrolítica previa para limitar los riesgos de insuficiencia renal aguda.

+ Interleucina 2

Hay un riesgo de intensificación de reacciones a los medios de contraste en caso de tratamiento reciente con interleucina 2 (vía intravenosa): exantema o más raramente hipotensión arterial, oliguria e insuficiencia renal.

Otras formas de interacción

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embriotoxicidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratógeno.

En ausencia de efecto teratógeno en animales, no se espera que el producto cause malformaciones en humanos. Hasta la fecha, las sustancias causantes de malformaciones en humanos han mostrado efectos teratógenos en animales en estudios bien diseñados con dos especies.

Fetotoxicidad

La sobrecarga puntual de iodo consecutiva a la administración del producto a la madre puede provocar una disfunción tiroidea fetal si la exploración se practica tras 14 semanas de amenorrea. Sin embargo, la reversibilidad de este efecto y el beneficio materno esperado justifican que no se posponga la administración puntual de un medio de contraste iodado si está indicada la exploración en una gestante.

Mutagenicidad y fertilidad

El producto no es mutagénico en las condiciones de exploración en que se emplea.

No se dispone de datos sobre la función reproductiva.

Lactancia

Los medios de contraste iodados se excretan débilmente en la leche materna. Su administración puntual a la madre implica, por tanto, un riesgo escaso de reacciones adversas en el lactante. Es preferible suspender la lactancia materna durante 24 horas después de la administración del medio de contraste iodado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

Incompatibilidades

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

REACCIONES ADVERSAS:

En los estudios clínicos realizados con 905 pacientes, un 11% presentó reacciones adversas relacionadas con la administración de XENETIX (aparte de la sensación de calor), siendo las más frecuentes dolores, dolor en el lugar de la inyección, disgeusia y náuseas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de XENETIX son generalmente de intensidad leve a moderada y de duración transitoria.

Desde su comercialización, las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante la administración de XENETIX son sensación de calor, dolor y edema en el lugar de la inyección.

Las reacciones de hipersensibilidad son generalmente inmediatas (durante la inyección o en la hora que sigue al comienzo de la inyección), pero a veces se retrasan (de una hora a varias horas

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12706

A.N.M.A.T. FOLIO 234 MESA DE ENTRADAS

después de la inyección) y se manifiestan en forma de reacciones adversas cutáneas.
Las reacciones inmediatas consisten en uno o varios efectos sucesivos o simultáneos, por lo general, del tipo de reacciones cutáneas, trastornos respiratorios y/o cardiovasculares que pueden ser precursores de un shock y ser mortales en casos excepcionales.
Se han descrito casos de trastornos graves del ritmo cardíaco, incluida la fibrilación ventricular, en pacientes con cardiopatías y sin que se presente ninguna reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.4 Precauciones de empleo).
En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas ordenadas por CSO (clases de sistemas y órganos) y por frecuencia, para lo que se utilizan las siguientes convenciones: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las frecuencias indicadas se derivan de los datos de un estudio observacional de 352.255 pacientes.

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

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 18788

A.N.M.A.T. FOLIO 235 MESA DE ENTRADAS

Trastornos renales y urinarios	Muy rara: insuficiencia renal aguda, anuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente: sensación de calor Rara: edema facial, malestar general, escalofríos, dolor en el lugar de la inyección Muy rara: necrosis en el lugar de la inyección tras extravasación, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de inyección tras extravasación
Exploraciones clínicas	Muy rara: elevación de la creatininemia

*Exploraciones durante las cuales la concentración del medio de contraste iodado en la sangre arterial es elevada

Se han notificado las reacciones adversas siguientes con otros medios de contraste iodados hidrosolubles:

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

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

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

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12768

A.N.M.A.T. FOLIO 236 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACION:
Envases conteniendo:15 ml, 20 ml, 50 ml, 60 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml, 250 ml y 500 ml
25 frascos ampolla por 50 ml Uso Hospitalario Exclusivo
10 frascos ampolla por 100 ml Uso Hospitalario Exclusivo

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR AL RESGUARDO DE LA LUZ Y A UNA TEMPERATURA INFERIOR A 35°C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 44.404

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS Ltda., Rua André Rocha 3000, CEP 22710-561 Rio de Janeiro - Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) C.A.B.A., República Argentina.

DIRECTOR TECNICO: DR. PABLO STAHL FARMACÉUTICO

Fecha de la última revisión: …/…/…

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766