

ULTRAVIST® 300 mg I/mL - 370 mg I/mL

IOPROMIDA

Solución Inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Ultravist®-300 mg I/mL, solución inyectable

Ultravist®-370 mg I/mL, solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ultravist® 300 mg I/mL:

1 mL solución inyectable, contiene:

623,40 mg de iopromida (equivalente a 300 mg yodo).

Ultravist® 370 mg I/mL:

1 mL solución inyectable, contiene:

768,86 mg de iopromida (equivalente a 370 mg yodo).

Para una lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ultravist®-300 mg I/mL, 370 mg I/mL: solución inyectable.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este producto farmacéutico es solo para uso de diagnóstico.

Ultravist 300 mg I/mL, 370 mg I/mL:

- Angiografía, angiografía por sustracción digital
- Mejoramiento del contraste en tomografía computarizada
- Urografía
- Visualización de las cavidades corporales
(Excepto: mielografía, ventriculografía, cisternografía)

Ultravist 370 mg I/mL: especialmente en angiocardiografía

Ultravist 300 mg I/mL y Ultravist 370 mg I/mL no están indicados para uso intratecal.

4.2 Dosificación y método de administración

Información general

La dosis necesita ajustarse de acuerdo con la edad, peso, función cardíaca y renal, condición general, problema clínico del paciente, así como la técnica de examen empleada y el área que se va a examinar.

El médico determina la concentración adecuada de yodo y el volumen en base a los requerimientos de cada paciente. Al final de esta sección se proporciona cuadros con una visión general de los volúmenes recomendados para las diversas concentraciones de soluciones de iopromida para cada región del cuerpo que se va a visualizar.

No deberá excederse en ningún día de examen determinado la dosis total permitida de 1.5 g de yodo por kg de peso corporal. Para Ultravist® 300 mg I/mL corresponde a un volumen de 5 mL por kg de peso corporal, y para Ultravist® -370 mg I/mL a un volumen de aproximadamente 4 mL por kg de peso corporal.

Como regla, los pacientes que reciben el medio de contraste intravascularmente deberán permanecer en posición decúbito durante el procedimiento de administración.

- Sugerencias dietéticas:

La dieta normal puede mantenerse hasta dos horas antes de la exploración. El paciente no debe comer durante las dos últimas horas.

- Calentar el medio de contraste antes de la aplicación:

Los medios de contraste que se calientan a temperatura corporal antes de la aplicación son mejor tolerados y más fáciles de inyectar debido a la disminución de su viscosidad.

Vea la sección 6.6 para encontrar más información importante sobre la manipulación.

Tipo de aplicación:

Ultravist® -300 mg I/mL, Ultravist® -370 mg I/mL: para uso intravascular y en cavidades corporales.

La información a continuación se aplica para las siguientes áreas de aplicación individual

- Urografía intravenosa

Es importante observar que cuando se practica una urografía intravenosa en niños, se requieren altas dosis del medio de contraste debido a la deficiente capacidad de concentración fisiológica del nefrón inmaduro del riñón infantil.

- Tomografía computarizada (TC)

Ultravist® -300 mg I/mL, se deberá administrar como una inyección intravenosa rápida, y si es posible, a través de un inyector a alta presión. Cuando se usan escáneres lentos para lograr niveles de sangre relativamente constantes, recomendamos que se administre la mitad de la dosis como un bolo y el resto de la dosis se administre luego dentro de 2-6 minutos, incluso si no se puede mantener un pico estable. El proceso de exploración se debe iniciar después de culminar la fase de administración inicial.

Cuando se realiza una TC espiral, y en particular cuando se usan técnicas multicorte, se compilarán una variedad de datos mientras el paciente se encuentra en la fase de contención de la respiración. A fin de optimizar el efecto de la inyección de bolo intravenosa en la región sometida a examen (se logra una captación óptima en diferentes tiempos en los tejidos patológicamente alterados de manera diversa), se recomienda el uso de un inyector automático de alta presión así como del bolo.

Cuando se realiza la TC, la cantidad requerida de medio de contraste y la velocidad de administración son determinadas en relación a los órganos que se van a examinar, tipo de diagnóstico, pero también en consideración al aparato que realmente se encuentra disponible

para el examen específico (por ejemplo, tiempos de exploración y de formación de imágenes). Se recomienda la infusión cuando se usan dispositivos de funcionamiento lento, y la inyección de bolo para escáneres rápidos.

- Angiografía por sustracción digital (ASD)

En muchos casos, la ASD intraarterial es capaz de producir imágenes altamente mejoradas de los principales vasos sanguíneos y arterias del cuello, riñón y extremidades, incluso en casos donde la concentración aplicada de solución de iopromida (Ultravist®-300 mg I/mL ó -370 mg I/mL) sería insuficiente para la angiografía convencional. Por lo tanto, este método es recomendado para pacientes con deterioro de la función renal.

Para asegurar la visualización suficientemente contrastada de las arterias, por ejemplo garganta, cabeza, riñón y regiones de las extremidades, generalmente se aplica Ultravist® directamente o se inyecta mediante un catéter, dependiendo del tamaño del vaso sanguíneo.

Cuando se practica una arteriografía de las extremidades inferiores, en ciertos casos puede ser necesario aplicar mayores cantidades del medio de contraste, por ejemplo, cuando ambas piernas necesitan ser examinadas (ver cuadro).

- Visualización de las cavidades corporales

El medio de contraste deberá inyectarse bajo el monitoreo fluoroscópico cuando se administra en el contexto de la artrografía, histerosalpingografía y CPER (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica).

Información adicional respecto a los grupos de pacientes especiales

- Neonatos y Bebés

Los bebés menores de un año – particularmente neonatos – son susceptibles a un desequilibrio de electrolitos y cambios hemodinámicos. Por lo tanto, se requiere tener cuidado al seleccionar la dosis de medio de contraste, al practicar el examen, además de considerar el estado de salud específico del paciente.

- Pacientes con deterioro de la función renal:

Dado que la iopromida se excreta casi exclusivamente por los riñones en forma inalterada, le toma más tiempo a los pacientes con insuficiencia renal eliminar iopromida. A fin de reducir el riesgo de mayor disfunción inducida por el medio de contraste de la función hepática, los pacientes con insuficiencia renal pre-existente deberán recibir la dosis más baja posible del medio de contraste (ver también las secciones 4.4 y 5.2). Para dichos pacientes, también se recomienda monitorear la función renal al menos por tres días después del examen.

Cuadro: Visión general de las áreas de aplicación de las diversas concentraciones de soluciones de iopromida en diagnósticos con rayos X administradas a través de inyección o infusión - las soluciones recomendadas se muestran en letra resaltada en negrita:

Área de aplicación	Vía de administración	Concentración de yodo ligado (mg/mL)	Volumen (mL)	
			Angiografía convencional con película	Angiografía por sustracción digital
Angiografía cerebral	Intrarterial			
<i>Arco aórtico</i>		300	50 - 80	25 - 40
		370	40 - 60	25 - 30
<i>A. carótida común</i>		300	10 - 12	6 - 8
<i>A. carótida externa</i>		300	4 - 8	4 - 6
<i>A. vertebral</i>		300	4 - 8	4 - 6
Angiografía torácica	Intrarterial			
<i>Aorta</i>		300	50 - 70	30 - 50
		370	50 - 60	25 - 30
Angiografía abdominal	Intrarterial			
<i>Aorta</i>		300	50 - 80	25 - 35
		370	40 - 60	20 - 25
<i>A. celiaca</i>		300	25 - 35	15 - 20
<i>A. mesentérica superior</i>		300	30 - 40	15 - 20
<i>A. mesentérica inferior</i>		300	15 - 25	8 - 12
<i>A. esplénica</i>		300	15 - 30	8 - 15
<i>A. hepática</i>		300	20 - 40	10 - 20
<i>A. renal</i>		300	8 - 15	5 - 8
Angiografía de las extremidades	Intravascular			
<i>Extremidades superiores</i>				
Arteriografía	Intrarterial	300	20 - 30	10 - 15
Flebografía	Intravenosa	300	20 - 30	8 - 15
<i>Extremidades inferiores</i>				
Arteriografía de pelvis-piernas	Intrarterial	300	70 - 150	40 - 80
		370	60 - 120	40 - 70
A. femoral	Intrarterial	300	20 - 30	10 - 15
Flebografía	Intravenosa	300	60 - 80	60 - 80
Angiocardiografía	Intravascular			
Ventrículos		370	40 - 60	20 - 30
A. coronaria izquierda		370	6 - 10	4 - 5
A. coronaria derecha		370	4 - 8	4 - 5
Tomografía computarizada	Intravenosa			
Cabeza		adultos	300/370	100
		niños	300	2.0 mL/kg peso corporal
Todo el cuerpo	adultos	300/370	100 - 150	
	niños	300	1.0 - 3.0 mL/kg peso corporal	
Urografía intravenosa	Intravenosa			
Adultos		300/370	1 - 1.5 mL/kg peso corporal	
Neonatos < 5 kg		300/370	4 mL/kg peso corporal	
Bebés 5 < 10 kg		300/370	3 mL/kg peso corporal	
Niños pequeños 10 < 30 kg		300/370	2 mL/kg peso corporal	
Niños en edad escolar > 30 kg		300/370	1.5 mL/kg peso corporal	
Cavidades corporales	Intraarticular			
Artrografía		300/370	2 - 15	

Histerosalpingografía	Intracavitaria en útero	300/370	10 - 25
Fistulografía	Intracavitaria (en el sitio de la fistula)	300/370	1 - 10
CPER	Intracavitaria por endoscopia se coloca en el colédoco	300/370	10 - 30
Galactografía	Intracavitaria se coloca en el conducto lácteo	300/370	1 - 3
Esófago-estómago-intestinos	Intracavitaria	300/370	10 - 100
Ureterografía, urografía retrógrada, uretrografía, pielografía	Intracavitaria Intracavitaria Intracavitaria Intravenosa	300/370	2 - 20
Cistografía miccional	Intracavitario en vejiga por sonda vesical	300/370	250 - 500

4.3 Contraindicaciones

El uso de Ultravist® está prohibido en pacientes con

-hipersensibilidad (alergia) al ingrediente activo iopromida y/o a cualquiera de los otros excipientes mencionado en la sección 6.1.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso

Para todos los tipos de administración

- Reacciones tipo alérgico o anafilactoides (reacciones de hipersensibilidad)

Después de la administración de Ultravist®, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad/pseudoalérgicas (tipo alérgico) u otras reacciones idiosincráticas (reacciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas) independientes de la dosis. Es posible que se presenten reacciones pseudoalérgicas en diversos grados de severidad incluso shock (ver también la sección 4.8). La mayoría de estas reacciones ocurren media hora después de la administración del medio de contraste, pero también son posibles reacciones con mayor retraso (después de horas o días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad aumenta en caso de:

- antecedentes de reacción a medio de contraste
- asma bronquial conocida u otra predisposición a alergias

Al inicio de cada examen con medio de contraste, se deberá preguntar a los pacientes en forma exhaustiva sobre sus antecedentes médicos en términos de los factores de riesgo antes mencionados. La indicación se debe determinar dentro de los límites estrictos para pacientes con diátesis alérgica, debido al mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Debido a su irregular ocurrencia, dichos eventos no son predecibles en casos específicos.

Los pacientes tratados con beta-bloqueadores pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad más fuertes, particularmente cuando están complicadas con asma bronquial.

Además, los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad que también reciben beta-bloqueadores pueden ser resistentes al tratamiento estándar con beta-agonistas.

Pacientes con enfermedades cardiovasculares que experimentan una reacción de hipersensibilidad severa corren mayor riesgo de tener eventos serios o incluso fatales.

En dichos casos, es decir, pacientes con un mayor riesgo de reacciones tipo alérgico, pacientes que ya han experimentado reacciones agudas severas, pacientes con tratamiento médico para el asma o alergias – deberá considerarse la conveniencia de la pre-medicación con corticoides antes del examen con el medio de contraste.

- Preparación para una situación de emergencia

Sin considerar la cantidad y el tipo de administración, incluso síntomas tipo alérgico leves pueden ser los primeros signos de una reacción anafilactoide seria que requiere tratamiento. Por esta razón, el medio de contraste yodado sólo se deberá emplear en entornos médicos donde exista tratamiento de emergencia disponible, es decir, el equipo y los medicamentos necesarios, médicos con suficiente experiencia clínica, así como el personal médico de asistencia capacitado.

Por lo tanto, debe ser posible iniciar las medidas de emergencia inmediatas para todos los pacientes a fin de tratar una reacción seria, y mantener el acceso directo a los fármacos de emergencia requeridos así como al kit quirúrgico de emergencia.

El paciente deberá ser observado al menos por ½ hora después del término de la administración, debido a que la experiencia muestra que la mayoría de todos los incidentes serios ocurren dentro de este periodo de tiempo.

- Disfunción tiroidea

El medio de contraste para rayos X yodado influye en la función tiroidea debido al yodo libre contenido en las soluciones, además del yodo adicional liberado en el cuerpo después de la administración debido a la desyodación.

Se requiere una evaluación de riesgo-beneficio particularmente de cuidado para pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado o para pacientes con bocio nodular, debido a que el medio de contraste yodado puede inducir hipertiroidismo y crisis tirotóxica en dichos pacientes. Por lo tanto, se debe determinar el estado de la función tiroidea antes de usar Ultravist®. Se puede considerar el medicamento preventivo tirostático para pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

En lo que respecta a neonatos, particularmente infantes prematuros expuestos a Ultravist® a través de la madre durante el embarazo o justo después del nacimiento, la función tiroidea se

deberá monitorear debido a que puede ocurrir hipotiroidismo después de la administración del medio de contraste yodado y que puede requerir tratamiento bajo ciertas circunstancias.

- **Trastornos del Sistema Nervioso Central**

Pacientes que sufren trastornos del Sistema Nervioso Central pueden estar expuestos a un aumento del riesgo de complicaciones neurológicas relacionadas con el uso de Ultravist®. Estas ocurren con mayor frecuencia durante la angiografía cerebral y exámenes similares.

Se indica particular atención cuando el umbral convulsivo es bajo, por ejemplo, por convulsiones previas y por el uso concomitante de ciertos medicamentos.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica hacen más fácil que el medio de contraste pase al tejido cerebral, lo cual a su vez puede producir reacciones del SNC.

- **Hidratación**

Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad inducida por el medio de contraste, deberá asegurarse una adecuada hidratación antes y después del uso de Ultravist® (ver también la sección "Aplicaciones intravasculares – Insuficiencia renal").

Esto se aplica en particular para pacientes con trastornos de la función renal pre-existente, diabetes mellitus, mieloma múltiple, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como para neonatos, bebés, niños pequeños y pacientes de edad avanzada.

- **Ansiedad**

Las condiciones que implican sobre-excitación, ansiedad y dolor pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios o reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se deberá tener cuidado para minimizar las condiciones que promueven la ansiedad.

- **Prueba previa**

No se recomienda la prueba previa para hipersensibilidad con una baja dosis de prueba del medio de contraste, en la medida en que este enfoque no tiene valor predictivo, y en ocasiones, ha producido reacciones de hipersensibilidad serias y, a veces incluso letales

Aplicaciones intravasculares

- **Enfermedades cardiovasculares**

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares serias o cardiopatía coronaria severa tienen un mayor riesgo de cambios hemodinámicos relevantes y arritmia.

Esto se aplica particularmente después de la administración intracoronaria, ventricular izquierda y ventricular derecha del medio de contraste (ver también la sección 4.8).

Los pacientes particularmente predispuestos a reacciones cardíacas son aquellos con insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria severa, angina de pecho inestable, enfermedades de las válvulas cardíacas, reciente infarto cardíaco, con bypass coronario y pacientes con hipertensión pulmonar.

La inyección intravascular de Ultravist® puede causar edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular del medio de contraste puede producirse nefropatía inducida por el medio de contraste (CIN); esto se puede manifestar como una deficiencia transitoria de la función renal o incluso deficiencia renal aguda en casos raros.

Se conoce que los factores de pre-disposición incluyen: antecedentes de deficiencia renal, antecedentes de deficiencia renal después de la administración del medio de contraste, insuficiencia renal existente, nefropatía diabética, pacientes mayores de 60 años, deshidratación, arterioesclerosis avanzada, insuficiencia cardíaca descompensada, deshidratación, diabetes mellitus, mieloma múltiple /paraproteinemia, altas dosis del medio de contraste y/o inyecciones múltiples, administración del medio de contraste directamente en la *Arteria renal*, exposición a otros agentes nefrotóxicos, hipertensión e hiperuricemia severa y crónica.

Debe asegurarse la adecuada ingesta de líquido para todos los pacientes que reciben Ultravist®.

Ultravist® intravascular también puede usarse en pacientes sin función renal residual que requieren diálisis, debido a que el medio de contraste que contiene yodo se puede eliminar a través de la diálisis. La hemodiálisis se deberá realizar inmediatamente después del examen radiológico.

En caso de insuficiencia renal severa, cualquier deficiencia severa adicional del hígado puede resultar en excreción seriamente retardada del medio de contraste, lo cual puede requerir hemodiálisis.

- Diabetes mellitus

Para evitar acidosis láctica, a los pacientes con diabetes mellitus que reciben tratamiento con metformina se les deberá medir los niveles de creatinina sérica antes de recibir una administración intravascular de un medio de contraste yodado (ve sección 4.5).

Sobre la base de los resultados de la prueba de la función renal, deberá considerarse la discontinuación de la terapia con metformina existente.

Para *pacientes de emergencia* y en caso de función renal restringida o desconocida, los médicos deben evaluar cuidadosamente los riesgos versus los beneficios de un examen con medio de contraste y deben tomar las precauciones necesarias: descontinuar la terapia con metformina, hidratando al paciente, monitoreando los valores de la función renal, lactato sérico y pH y monitoreando atentamente al paciente para observar signos clínicos de acidosis láctica.

Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es su baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. A esto le sigue que los medios de contraste no iónicos *in vitro* se distinguen por un efecto anticoagulante más débil que los medios de contraste iónicos.

Además del medio de contraste en sí, otros numerosos factores pueden contribuir al inicio de eventos tromboembólicos. Estos factores incluyen: la duración del procedimiento del examen, el número de inyecciones, el tipo de material del catéter/jeringa, enfermedades subyacentes y medicamentos concomitantes. Esto debe ser tomado en cuenta en el contexto de la cateterización de vasos sanguíneos para minimizar el riesgo relacionado con el examen de embolismo y trombosis. En particular, se deben usar las técnicas angiográficas con cuidado, el

catéter deberá ser limpiado frecuentemente con solución salina fisiológica (si es posible con heparina), y la duración general del procedimiento debe mantenerse a un mínimo.

- **Trastornos del SNC**

Se deberá tener cuidado con respecto a la administración intravascular en pacientes con infarto cerebral agudo o hemorragia intracraneal aguda, en pacientes con enfermedades que pueden afectar la barrera hematoencefálica, así como en pacientes con edema cerebral o desmielinización aguda. Después de la administración del medio de contraste, la incidencia de convulsiones cerebrales puede aumentar en pacientes con tumores intracraneales, metástasis o epilepsia. Los síntomas neurológicos que se originan de trastornos cerebro-vasculares, tumores intracraneales o metástasis, procesos degenerativos o inflamatorios se pueden exacerbar mediante la administración del medio de contraste intraarterial. La inyección del medio de contraste intraarterial puede producir vasoespasmos y posteriores fenómenos isquémicos. Los pacientes con trastornos cerebro-vasculares sintomáticos, reciente accidente cerebrovascular o frecuentes ataques transitorios isquémicos tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones neurológicas inducidas por el medio de contraste.

Se recomienda que la terapia con anticonvulsivos se mantenga a la mano para uso en caso de emergencia.

- **Otros factores de riesgo**

Los pacientes con feocromocitoma tienen mayor riesgo de desarrollar una crisis hipertensiva después de la administración intravascular del medio de contraste.

Ultravist puede exacerbar los síntomas de miastenia grave.

Uso en las cavidades corporales

En el caso de los pacientes con pancreatitis aguda y colangitis aguda, CPER, no se deberá practicar con Ultravist® hasta que se evalúen cuidadosamente los riesgos y beneficios. El procedimiento se debe posponer hasta que los síntomas agudos hayan disminuido (3-4 semanas), a menos que se requieran medidas terapéuticas inmediatas, tales como el retiro de un cálculo obstructivo o se necesite un bypass de la estenosis.

Tiene que excluirse la posibilidad de un embarazo antes de realizar una histerosalpingografía.

La inflamación de los conductos biliares o de las trompas puede aumentar el riesgo de reacciones después de una CPRE o de procedimientos histerosalpingográficos.

Advertencias importantes sobre ciertos excipientes

Ultravist® contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 100 mL.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

Biguanidas (metformina): En pacientes que sufren de insuficiencia renal aguda o nefropatía crónica severa las biguanidas pueden tardarse en ser eliminadas, lo cual posteriormente se puede acumular, causando así probablemente acidosis láctica.

Debido a que el uso de Ultravist[®] puede producir deterioro de la función renal o puede exacerbar un trastorno de la función renal, los pacientes tratados con metformina pueden estar en mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica, en particular, los pacientes con un trastorno pre-existente de la función renal (ver también la sección 4.4). Dependiendo de los resultados de las pruebas de la función renal, deberá considerarse cuidadosamente la conveniencia de discontinuar el tratamiento con metformina.

Interleucina-2: El tratamiento previo (hasta varias semanas) con interleucina-2 se ha relacionado con un aumento del riesgo para el inicio tardío de las reacciones del medio de contraste asociadas al uso de Ultravist[®].

Radioisótopos: Después de la administración intravascular, los medios de contraste que contienen yodo puede reducir la capacidad del tejido tiroideo para absorber isótopos. Como consecuencia, el diagnóstico y el tratamiento de la función deficiente de la glándula tiroidea con radioisótopos tireostáticos pueden estar afectados por varias semanas después de usar Ultravist[®], e incluso más tiempo en casos aislados.

4.6 Embarazo y lactancia

- Embarazo

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas

Los estudios de toxicidad en la reproducción de animales realizados durante el embarazo no muestran ninguna evidencia de efectos nocivos con respecto al desarrollo embrionario, parto o desarrollo postnatal, después del uso de iopromida en humanos para efectos de diagnóstico.

En humanos, la seguridad de la administración del medio de contraste durante el embarazo aún no ha sido suficientemente demostrada. Debido a que la exposición a radiación durante el embarazo se debe evitar en la medida de lo posible, se debe evaluar cuidadosamente los beneficios de la prueba de rayos X – con o sin el medio de contraste –. La evaluación del riesgo-beneficio relacionado con el uso del medio de contraste yodado también debe tener en cuenta la sensibilidad al yodo de la tiroides fetal.

- Lactancia

La seguridad de Ultravist[®] en lactantes no se ha estudiado. Sólo una pequeña parte del medio de contraste yodado pasa a la leche materna. No se espera ningún daño para el lactante (ver también la sección 4.4 "Disfunción de la tiroides").

El yodo libre contenido en el medio de contraste y el yodo adicionalmente liberado en el cuerpo mediante desyodación se acumula en un mayor grado en la leche materna. A fin de proteger al lactante de una sobreexposición al yodo (riesgo de bloquear la síntesis de la hormona tiroidea), por razones de seguridad se recomienda que la lactancia a niños lactantes menores de 4 meses se suspenda por dos días, y que se elimine la leche que se extrae mediante un extractor de leche materna.

4.7 Efectos en la capacidad de manejar y usar máquinas

No se han realizado estudios con respecto a los efectos en la capacidad para manejar y usar maquinaria después de usar Ultravist[®].

4.8 Efectos secundarios

a. Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Ultravist® se basa en los datos tomados de los estudios clínicos que comprendieron 3,900 pacientes antes del lanzamiento al mercado, y más de 74,000 pacientes posteriormente, además de los datos obtenidos de informes espontáneos y fuentes de literatura.

Los efectos secundarios que ocurren con mayor frecuencia en pacientes después del uso de Ultravist® (≥4%) son dolor de cabeza, náuseas y vasodilatación.

Los efectos secundarios más serios observados en pacientes después del uso de Ultravist® son choque anafiláctico, paro respiratorio, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, accidentes cerebrovasculares, edema cerebral, convulsiones, arritmia, paro cardíaco, isquemia del miocardio, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, bradicardia, cianosis, hipotensión arterial, shock, disnea, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, y aspiración.

Pueden ocurrir diferentes tipos de efectos secundarios en asociación con el uso de un medio de contraste que contiene yodo. Se hace una diferencia entre las reacciones pseudo-alérgicas no predecibles (ver también la sección 4.4), y las reacciones organotóxicas farmacológicamente explicables y predecibles. Las reacciones pseudo-alérgicas y organotóxicas pueden ocurrir simultáneamente, de modo que no siempre es posible categorizar definitivamente el evento específico.

b. Presentación tabulada de los eventos adversos

Los efectos secundarios observados después del uso de Ultravist® se indican en el cuadro a continuación y se categorizan de acuerdo con el grupo de órganos y sistemas. El término MedDRA más adecuado fue escogido para describir una determinada reacción, sus sinónimos y síntomas relacionados.

Los efectos secundarios de los estudios clínicos se clasifican de acuerdo con la frecuencia de ocurrencia.

La frecuencia de ocurrencia de efectos no deseados se define de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy común	(≥ 1/10)
Común	(≥ 1/100 a < 1/10)
Poco común	(≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raro	(≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raro	(<1/10.000)
Desconocido	(no se puede estimar la frecuencia sobre la base de los datos disponibles)

Los efectos secundarios tomados de los informes post-comercialización y aquellos para los que no se puede hacer ninguna declaración respecto a la frecuencia de ocurrencia se mencionan bajo el nombre “desconocido”.

Grupo de órganos y sistemas	Común	Poco común	Raro	Desconocido
Sistema inmunológico		Hipersensibilidad/ reacciones anafilactoides (choque anafilactoide ^{§) *} ,		

Grupo de órganos y sistemas	Común	Poco común	Raro	Desconocido
		Apnea ^{s)} *), Broncoespasmo *), Edema laríngeo *) / faríngeo *) / facial, Edema lingual ^{s)} , Laringoespasmo/ faringoespasmo ^{s)} , Asma ^{s)} *), Conjuntivitis ^{s)} , Lagrimo ^{s)} , Estornudos, Tos, Edema de la mucosa, Rinitis ^{s)} , Ronquera ^{s)} , Irritación de la garganta ^{s)} , Urticaria, Prurito, Angioedema)		
Enfermedades endocrinas				Crisis tirotóxica, Alteración de la función tiroidea
Enfermedades psiquiátricas			Ansiedad	
Enfermedades del sistema nervioso	Mareos, Dolor de cabeza, Disgeusia	Reacciones vasovagales, Confusión, Inquietud, Parestesia/ hipoestesia, Somnolencia		Coma *). Isquemia/infarto cerebral *), Accidente cerebrovascular *), Edema cerebral ^{a)} *), Convulsiones *), Ceguera cortical temporal ^{a)} , Pérdida del conocimiento, Agitación, Amnesia, Temblor, Trastornos del habla, Paresia/parálisis
Enfermedades oculares	Visión borrosa /problemas visuales			
Enfermedades del oído y el laberinto				Deficiencia en la audición
Enfermedades cardíacas	Dolor de pecho/opresión en el pecho	Arritmias *)	Paro cardíaco *), Isquemia del miocardio *), Palpitaciones	Infarto del miocardio *), Insuficiencia cardíaca *), Bradicardia *), Taquicardia, Cianosis *)
Enfermedades vasculares	Hipertónia, vasodilatación	Hipotónia *)		Shock *), Eventos tromboembólicos ^{a)} , Vasoespasmo ^{a)}
Enfermedades de las vías respiratorias, tórax y mediastino		Disnea *),		Edema pulmonar *), Insuficiencia respiratoria *), Aspiración *)

Grupo de órganos y sistemas	Común	Poco común	Raro	Desconocido
Enfermedades del tracto gastrointestinal	Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal		Disfagia, Hinchazón de las glándulas salivales, Diarrea
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo				Enfermedades cutáneas con formación de ampollas (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson o de Lyell), Exantema, Eritema, Hiperhidrosis
Enfermedades músculoesqueléticas y del tejido conectivo				Síndrome compartimental después de extravasación ^{a)}
Enfermedades del riñón y vía urinarias				Alteraciones de la función renal ^{a)} , Deficiencia renal aguda ^{a)}
Enfermedades generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor, Reacción en el lugar de la inyección (diversas, por ejemplo, dolor, sensación de calor ^{§)} , edema ^{§)} , inflamación y lesión del tejido blando ^{§)} en caso de extravasación), rubor	Edema		Malestar general, Escalofríos, Palidez
Exámenes				Cambios en la temperatura corporal

*) Se han reportado casos que amenaza la vida y/o casos que implican la muerte

a) se aplica solo para la administración intravascular

§) Observado solo en el contexto de informes post-comercialización (frecuencia de ocurrencia desconocida)

Uso intravascular

Los efectos secundarios asociados con la administración intravascular del medio de contraste yodado son usualmente leves a moderados y transitorios por naturaleza. No obstante, pueden ocurrir reacciones severas y aisladas que ponen en peligro la vida que requieren el tratamiento de emergencia rápido y efectivo.

Las reacciones al medio de contraste ocurren con mucha mayor frecuencia y son más severas en el contexto de la administración intravascular, que cuando se administra en las cavidades corporales (intraductal, intra-cavitaria y oral).

Uso en las cavidades corporales

Dado que una pequeña cantidad del medio de contraste puede ingresar a un vaso sanguíneo después de la administración intraductal o intracavitaria, también es posible reacciones tipo alérgico, tales como aquellas descritas para la administración intravascular del medio de contraste en asociación con la administración intracavitaria.

Los síntomas que ocurren en el contexto de las imágenes de la cavidad corporal pueden variar de acuerdo con la región examinada y son generalmente provocados por las técnicas de examen empleadas. La mayoría de eventos adversos pueden ocurrir varias horas después de la aplicación en las cavidades corporales.

Se puede experimentar dolor debido a la expansión del volumen cuando se llenan las cavidades corporales con el medio de contraste.

Además de los efectos secundarios descritos líneas arriba, se han reportado aumentos en las enzimas pancreáticas y el inicio de pancreatitis, incluyendo pancreatitis necrotizante, después de los **exámenes de CPER (Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica)**. Se desconoce la frecuencia de la ocurrencia de estos efectos secundarios, lo cual se puede deber a un aumento en la presión en los conductos estrechos del páncreas como resultado del sobrellenado con Ultravist®.

Se han observado molestias gastrointestinales después de la administración oral.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se debe comunicar a los profesionales sanitarios sobre la presentación de reacciones adversas que no se encuentren descritas en el cuadro anterior.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis pueden incluir desequilibrio de agua/electrolitos, insuficiencia renal, así como complicaciones cardiovasculares y respiratorias. El objetivo del tratamiento de la sobredosis es mantener todas las funciones vitales e iniciar inmediatamente la terapia sintomática. En caso de una sobredosis accidental, se debe monitorear cualquier desequilibrio de agua/electrolitos, además de la función renal.

Ultravist® se puede dializar.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Categoría farmacoterapéutica: medio de contraste para rayos X soluble en agua, nefrotrópico, de baja osmolaridad (medio de contraste para rayos X monomérico no iónico)

Código ATC: V08A B05

Iopromida, es la sustancia que proporciona el contraste en todos los métodos de aplicación de Ultravist®, es un medio de contraste para rayos X, no iónico, triyodado, soluble en agua, con peso molecular de 791.12 g/mol. Sus propiedades de contraste se logran con yodo que se une en forma estable a la molécula y que absorbe los rayos X.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Resorción/distribución

Después de la aplicación intravenosa, las concentraciones plasmáticas de iopromida disminuyen rápidamente debido a la distribución en el espacio extracelular y posterior eliminación. El volumen de distribución total bajo condiciones estables es de aproximadamente 16 L, lo cual corresponde más o menos al volumen del espacio extracelular.

La unión a las proteínas plasmáticas es insignificante (aproximadamente 1%). No hay evidencia de que iopromida pueda penetrar una barrera hematoencefálica intacta. Estudios experimentales en animales han demostrado que pequeñas cantidades de iopromida pueden pasar a la barrera placentaria ($\leq 0.3\%$ de la dosis aplicada en fetos de conejo).

Después de la aplicación en los conductos biliares y/o pancreáticos en el contexto del examen de CPER, el medio de contraste yodado se absorbe sistemáticamente y logra concentraciones máximas plasmáticas 1 a 4 horas después de la aplicación. Las concentraciones de yodo máximas en el suero después de una dosis promedio de aproximadamente 7.3 g de yodo fueron aproximadamente 40 veces menores que las concentraciones máximas plasmáticas después de la correspondiente aplicación intravenosa.

- **Metabolismo**

Iopromida no se metaboliza.

- **Eliminación**

La vida media terminal de eliminación de iopromida asciende a aproximadamente 2 horas, sin considerar la dosis administrada.

Cuando se usa dentro del rango de la dosificación probada, la depuración total media de iopromida es 106 ± 12 ml/min, equivalente a una depuración renal de 102 ± 15 ml/min. A esto se le agrega que iopromida se excreta casi exclusivamente a través de los riñones. Sólo aproximadamente 2% de la dosis aplicada se excreta con las heces dentro de los 3 días.

En relación con la inyección intravenosa, aproximadamente 60% de la dosis se excreta con la orina después de tres horas, y en promedio $\geq 93\%$ de la dosis después de 12 horas. La excreción se completa más o menos después de un periodo de 24 horas.

Después del uso de CPER en los conductos biliares y/o pancreáticos, las concentraciones de yodo en suero retornan a sus valores originales existentes antes de la aplicación en 7 días.

- **Linealidad/no linealidad**

Las propiedades farmacocinéticas de iopromida en humanos cambian en proporción a la dosis (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, AUC) o son independientes de la dosis (por ejemplo, V_{ss} , $t_{1/2}$).

- **Características en grupos de pacientes especiales**

Pacientes de edad avanzada (65 y mayores)

Los pacientes de edad media (49-64 años) y los pacientes de edad avanzada (65-70 años), que no sufren de insuficiencia renal significativa presentaron una depuración plasmática total de entre 74 y 114 ml/min (el grupo de pacientes de edad media osciló en promedio en 102 ml/min) y entre 72 y 110 ml/min (el grupo de pacientes de edad avanzada osciló en promedio en 89 ml/min); es decir solo valores ligeramente inferiores a los obtenidos en personas sanas jóvenes (88 a 138 ml/min, media de 106 ml/min). Los valores de vida media de eliminación individual se encuentran entre 1.9-2.9 h y 1.5-2.7 h, respectivamente. En comparación con el rango de 1.4-2.1 h en voluntarios jóvenes sanos, el periodo de vida media terminal fue similar. Las pocas diferencias se pueden

explicar por una reducción fisiológica en la velocidad de filtración glomerular relacionada con la edad.

Pacientes pediátricos

Las propiedades farmacocinéticas de iopromida no se han examinado en una población pediátrica (ver también la sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, el tiempo de vida media plasmático de iopromida se prolonga debido a la reducción de la velocidad de filtración glomerular.

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($80 \geq \text{DCr} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), la depuración plasmática descendió a $49.4 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (CV = 53%), y en pacientes con insuficiencia seria ($\text{DCr} = 30\text{-}10 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), pero no dependientes de diálisis, fue $18.1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (CV = 30%).

La media del tiempo de la vida media final es 6.1 h (CV = 43%) en pacientes con alteraciones de la función renal ligeras a moderadamente severas ($80 \geq \text{DCr} > 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) y 11.6 h (CV = 49%) en pacientes con insuficiencia renal severa.

La cantidad encontrada en la orina 6 horas después de la aplicación fue de 38% en pacientes con insuficiencia leve a moderada, y 26% en pacientes con insuficiencia renal severa. Por el contrario, el valor para voluntarios sanos fue de 83%. Dentro de las 24 horas después de la aplicación de iopromida, la descomposición fue de 60% en pacientes con insuficiencia leve a moderada y, 51% en pacientes con insuficiencia severa, en contraste con el 95% en voluntarios sanos.

Iopromida se puede eliminar por medio de hemodiálisis. Casi el 60% de la dosis de iopromida se puede retirar durante una sesión de diálisis de 3 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática

La excreción no está restringida en pacientes con insuficiencia hepática, dado que iopromida no se metaboliza y sólo el 2% de la dosis se excreta con las heces.

5.3 Datos de seguridad pre-clínica

Sobre la base de los resultados de los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad en el contexto de administración repetida, reproducción y genotoxicidad, los datos preclínicos disponibles no indican ningún peligro particular en humanos.

- Toxicidad sistémica

La toxicidad de iopromida es baja. Estudios de tolerancia sistémica intravenosa diaria única y repetida en animales no produjo problemas generales respecto a las administraciones de dosis única de Ultravist® en humanos para efectos de diagnóstico.

- Toxicidad reproductiva, genotoxicidad

Investigaciones con iopromida no han demostrado evidencia de efectos embriotóxicos, teratogénicos o mutagénicos.

- Tolerancia local

Estudios de tolerancia local después de la administración intravenosa única y repetida, así como las aplicaciones únicas individuales intraarteriales, intramusculares, paravenosas, intraperitoneales, intratecales y conjuntivas han demostrado evidencia de que, no se espera o sólo se espera efectos locales adversos leves en los vasos sanguíneos en el tejido perivascular, en el espacio subaracnoideo, y en las membranas mucosas humanas.

Los estudios que examinan los efectos de sensibilización por contacto no han demostrado evidencia de ningún potencial de sensibilización.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Edetato de calcio y sodio anhidro

Ácido clorhídrico (10%)

Trometamol (trometamina)

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Debido a los posibles riesgos de incompatibilidad, Ultravist® nunca se deberá mezclar con ningún otro producto farmacéutico.

6.3 Vida útil

3 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la preparación lista para usar (solución para inyección o infusión) a 36-38º Celsius por un periodo de 10 horas. Desde el punto de vista microbiológico, la preparación lista para usar se deberá usar inmediatamente, a menos que el método usado para abrir los envases asegure que se pueden descartar los riesgos de contaminación.

Si la preparación lista para usar no se administra inmediatamente, el operador debe asegurar que el resto de la solución se use dentro del periodo de tiempo indicado y bajo las condiciones adecuadas.

6.4 Precauciones especiales para almacenamiento

Proteger de la luz y rayos X.

No almacenar a más de 30 °C.

Almacenar Ultravist® de acuerdo con las instrucciones y mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

6.5 Naturaleza del envase

Vial; vidrio tipo I incoloro

Frasco ampolla; vidrio tipo II incoloro

Tapa con precinto de aluminio

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los productos farmacéuticos no usados y/o los materiales de desecho se deben eliminar adecuadamente de acuerdo con los requisitos nacionales.

Ultravist® se deberá calentar a temperatura corporal antes de la aplicación.

Ultravist® se proporciona como una solución lista para usar.

El medio de contraste deberá verificarse visualmente antes de usarse. Debido a que Ultravist® es una solución altamente concentrada, puede ocurrir cristalización en raros casos (aparición lechosa-turbia y/o sedimentos en el fondo o cristales flotando). Está prohibido usar el medio de contraste si está decolorado, si hay partículas (incluyendo cristales) visibles, o si el envase está dañado.

La solución del medio de contraste no deberá prepararse en la jeringa ni en el recipiente de infusión conectado al dispositivo de infusión sino hasta antes de iniciar el examen.

El tapón de caucho solo se puede perforar una vez a fin de prevenir que ingresen cantidades significativas de micropartículas en la solución a través del tapón. Se recomienda una cánula de punta larga con un diámetro máximo de 18 G para perforar el tapón y para preparar el medio de contraste (las cánulas de retiro especiales con orificios laterales, por ejemplo, cánulas de Nocore-Admix, son particularmente adecuadas).

Las soluciones del medio de contraste para inyección o infusión están destinadas a un uso de una sola vez. Cualquier resto de medio de contraste no usado después del procedimiento de examen se debe desechar y eliminar adecuadamente.

Si se usa un sistema de aplicación automática para administrar un producto farmacéutico, el fabricante del producto farmacéutico debe proporcionar evidencia de la idoneidad de dicho uso programado. Las instrucciones de uso de los productos farmacéuticos en cuestión deben seguirse estrictamente. El uso de sistemas de aplicación automática está prohibido en niños lactantes y niños pequeños.

Para cualquier aclaración sobre el uso de este producto, consultar al médico o farmacéutico.

Elaborado por:

Bayer Pharma AG
13342 Berlín, Alemania

Importado y Distribuido por:

Bayer S.A. – Perú
Ultravist 300 mg I/mL – R.S. N° ADE-0050
Ultravist 370 mg I /mL – R.S. N° ADE-0049

Venta bajo receta médica.

CCDS Vers. N° 13

Fecha de Revisión: Abril -2012