

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ULTRAVIST 240, 499 mg/ml, Solução injetável
ULTRAVIST 300, 623 mg/ml, Solução injetável
ULTRAVIST 370, 769 mg/ml, Solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultravist 240: 1 ml contém 499 mg de iopromida (equivalente a 240 mg de iodo)
Ultravist 300: 1 ml contém 623 mg de iopromida (equivalente a 300 mg de iodo)
Ultravist 370: 1 ml contém 769 mg de iopromida (equivalente a 370 mg de iodo)

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml contém 0,000534 mmol (equivalente a 0,0123 mg) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, isenta de partículas.

As propriedades físico-químicas do Ultravist nas concentrações abaixo mencionadas são:

Concentração em iodo (mg/ml)	240	300	370
Osmolalidade (osm/kg H ₂ O) a 37°C	0,48	0,59	0,77
Viscosidade (mPa.s) a 20°C	4,9	8,9	22,0
a 37°C	2,8	4,7	10,0
Densidade (g/ml) a 20°C	1,263	1,328	1,409
a 37°C	1,255	1,322	1,399
Valor de pH	6,5-8,0	6,5-8,0	6,5-8,0

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Ultravist 240/300/370: para utilização intravascular e utilização em cavidades corporais.

Intensificação por contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia e venografia, angiografia por subtração digital (ASD) intravenosa/intra-arterial; urografia intravenosa, utilização em CPRE, artrografia e exame de outras cavidades corporais.

Ultravist 240: também para utilização intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografia

Ultravist 300/370: para utilização em mulheres adultas em mamografias por intensificação por contraste para avaliar e detetar lesões suspeitas ou conhecidas da mama, como adjuvante da mamografia (com ou sem ultrassom) ou como uma alternativa em imagiologia por ressonância magnética (IRM) quando esta se encontra contraindicada ou indisponível.

Ultravist 300/370: não administrar por via intratecal.

4.2 Posologia e modo de administração

Informação geral

Aquecimento antes da utilização

Os meios de contraste que são aquecidos à temperatura corporal antes da administração são melhor tolerados e podem ser injetados mais facilmente devido à redução da viscosidade.

Posologia para utilização intravascular

As dosagens abaixo mencionadas são apenas recomendações e representam dosagens comuns para um adulto médio normal com peso de 70 kg. As doses são dadas para injeções únicas ou por kilo (kg) de peso corporal (PC) como indicadas abaixo.

De um modo geral, são bem toleradas doses até 1,5 g de iodo por kg de peso corporal.

Doses recomendadas para injeções únicas:

Angiografia convencional

Angiografia da crosse da aorta	50 - 80 ml Ultravist 300
Angiografia seletiva	6 - 15 ml Ultravist 300

Aortografia torácica	50 - 80 ml Ultravist 300/370
Aortografia abdominal	40 - 60 ml Ultravist 300
Arteriografia:	
Extremidades superiores	8 - 12 ml Ultravist 300
Extremidades inferiores	20 - 30 ml Ultravist 300
Angiocardiografia:	
Ventrículos cardíacos	40 - 60 ml Ultravist 370
Intracoronária	5 - 8 ml Ultravist 370
Venografia:	
Extremidades superiores	50 - 60 ml Ultravist 240
ou	15 - 30 ml Ultravist 300
Extremidades inferiores	50 - 80 ml Ultravist 240
ou	30 - 60 ml Ultravist 300

ASD intravenosa

A injeção i.v. de 30 – 60 ml de Ultravist 300/370 em bólus (velocidade do fluxo: 8-12 ml/s para a veia cubital; 10-20 ml/s para a veia cava) é apenas recomendável para exames de contraste de grandes vasos do tronco. A quantidade remanescente de meio de contraste nas veias pode ser reduzida e usada para fins diagnósticos injetando solução isotónica de cloreto de sódio em bólus imediatamente a seguir.

Adultos:

30 – 60 ml de Ultravist 300/370

ASD intra-arterial

As dosagens e concentrações usadas na angiografia convencional podem ser reduzidas na ASD intra-arterial.

Tomografia axial computadorizada (TAC)

Sempre que possível, Ultravist deve ser injetado em bólus i.v., de preferência usando um injetor automático. Apenas para os aparelhos mais lentos é que se deve administrar cerca de metade da dose total em bólus e a restante no espaço de 2-6 minutos, de modo a garantir um nível sanguíneo relativamente constante, embora não máximo. A TAC em espiral pela técnica simples e especialmente pela múltipla permite a aquisição rápida de um volume de dados durante uma única retenção da inspiração. Para otimizar o efeito do bólus administrado por via i.v. (80-150 ml de Ultravist 300) na zona de interesse (pico, tempo e duração da intensificação) recomenda-se vivamente o uso de um injetor de potência automático e rastreio do bólus.

TAC corporal

Na tomografia corporal, as doses de meio de contraste necessárias e as velocidades de administração dependem dos órgãos que se pretendem visualizar, do diagnóstico e, em especial, da rapidez de funcionamento e formação das imagens da aparelhagem disponível.

TAC craniana

Adultos:

Ultravist 240: 1,5-2,5 ml/kg de PC

Ultravist 300: 1,0-2,0 ml/kg de PC

Ultravist 370: 1,0-1,5 ml/kg de PC

Urografia intravenosa

A reduzida capacidade de concentração fisiológica do nefrónio, ainda imaturo, do rim infantil, obriga à administração de doses relativamente mais elevadas do meio de contraste.

São recomendadas as seguintes doses:

Recém-nascidos:

(< 1 mês) 1,2 g de iodo/kg de PC = 5,0 ml/kg de PC Ultravist 240

= 4,0 ml/kg de PC Ultravist 300

= 3,2 ml/kg de PC Ultravist 370

Lactentes:

(1 mês–2 anos) 1,0 g de iodo/kg de PC = 4,2 ml/kg de PC Ultravist 240

= 3,0 ml/kg de PC Ultravist 300

= 2,7 ml/kg de PC Ultravist 370

Crianças:

(2 – 11 anos) 0,5 g de iodo/kg de PC = 2,1 ml/kg de PC Ultravist 240

= 1,5 ml/kg de PC Ultravist 300

= 1,4 ml/kg de PC Ultravist 370

Adolescentes

e adultos: 0,3 g de iodo/kg PC = 1,3 ml/kg de PC Ultravist 240

= 1,0 ml/kg de PC Ultravist 300

= 0,8 ml/kg de PC Ultravist 370

Se for considerado necessário, é possível aumentar as doses em adultos em indicações especiais.

Momento adequado para realizar as radiografias

De acordo com as normas posológicas indicadas, torna-se possível, com Ultravist 300/370, injetado em 1 a 2 minutos (3 a 5 minutos para Ultravist 240), na maioria dos

casos visualizar, com o suficiente contraste, o parênquima renal após 3-5 minutos (5-10 minutos com Ultravist 240) e a pélvis renal com as vias urinárias, dentro de 8-15 minutos (12-20 minutos para Ultravist 240) depois do início da administração. Para os doentes jovens escolhe-se o momento mais próximo da injeção e para os doentes mais idosos o mais afastado.

Normalmente, é aconselhável obter o primeiro filme logo aos 2-3 minutos após administração do meio de contraste. Os filmes tardios podem melhorar a visualização do trato urinário nos recém-nascidos, lactentes e nos doentes com função renal afetada.

Posologia para utilização intratecal

Adultos:

A posologia pode variar consoante o problema clínico, a técnica de exame e a zona em investigação.

Serão suficientes volumes menores se estiver disponível equipamento que permita a obtenção de filmes em todas as projeções necessárias, sem que o doente se tenha que mover e com o qual seja possível a realização da instilação sob controlo fluoroscópico.

Dose recomendada para exames simples:

Mielografia:

Ultravist 240: até 12,5 ml para mielografia

Geralmente não deverá ser excedida a dose de 3 g (12,5 mg) de iodo para um exame.

Crianças: a segurança e eficácia de Ultravist não foram estabelecidas.

Por favor, note bem: Quanto mais o doente se mover ou se esforçar após a administração, mais rapidamente irá o meio de contraste misturar-se com o fluido de outras zonas sem interesse. Consequentemente, a densidade do contraste diminuirá mais rapidamente que o normal.

Após o exame, o meio de contraste deve ser direcionado para a região lombar. Tal objetivo é alcançado colocando o doente numa posição sentada ereta ou elevando a cabeceira da cama em 15° pelo menos durante 6 horas. De seguida, o doente deve repousar por 18 horas para minimizar qualquer incómodo causado pelo derrame de fluido cerebrospinal. Durante este período é aconselhável a observação para deteção de reações adversas. Deve-se manter sob observação particularmente cuidadosa durante algumas horas aqueles doentes que se sabe terem um baixo limiar para convulsões.

Posologia para utilização em outras cavidades corporais

Durante a artrografia, histerossalpingografia e CPRE, as injeções de meio de contraste devem ser monitorizadas por fluoroscopia.

Doses recomendadas para exames simples:

A posologia pode variar consoante a idade, peso e condição geral do doente. Também depende do problema clínico, da técnica de exame e da região a investigar. As posologias indicadas em seguida são somente recomendações e representam doses médias para um adulto normal.

Artrografia

5 – 15 ml de Ultravist 240/300/370

Histerossalpingografia

10 – 25 ml de Ultravist 240

CPRE: posologia depende da questão clínica e da dimensão da estrutura a observar.

Outros: posologia depende da questão clínica e da dimensão da estrutura a observar.

Mamografia por intensificação por contraste (MIC):

Ultravist deve ser administrado por via intravenosa, preferencialmente usando um injetor potente. A obtenção da imagem começa aproximadamente 2 minutos após a administração do meio de contraste.

Adultos:

Ultravist 300/370: 1,5 mg/Kg PC

Informação adicional em populações especiais

Recém-nascidos e lactentes

Os bebés (idade < 1 ano) e especialmente os recém-nascidos são suscetíveis ao desequilíbrio eletrolítico e a alterações hemodinâmicas. Deve ter-se especial cuidado com os seguintes aspetos: a dose do meio de contraste a administrar, o desempenho técnico do procedimento radiológico e o estado do doente.

População idosa (com idade igual ou superior a 65 anos)

Nos ensaios clínicos, não foram observadas diferenças na farmacocinética da iopromida entre os idosos (com idade igual ou superior a 65 anos) e doentes mais novos. Por este motivo, não é apresentada nenhuma recomendação específica para o ajuste da dose para os doentes idosos para além da descrita na subsecção "Posologia".

Doentes com insuficiência hepática

A eliminação da iopromida não é afetada pela função hepática diminuída uma vez que apenas cerca de 2% da dose é eliminada pelas fezes e porque a iopromida não é metabolizada. Não é considerado necessário ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática.

Doentes com insuficiência renal

Uma vez que a iopromida é eliminada quase exclusivamente na forma inalterada através dos rins, a eliminação da iopromida está prolongada em doentes com insuficiência renal. A fim de reduzir o risco de alteração renal induzida por meio de contraste adicional em doentes com insuficiência renal pré-existente, deve ser administrada o mínimo de dose possível nestes doentes (ver também secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Não existem contraindicações quanto à utilização do Ultravist.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para todas as indicações

Reações de hipersensibilidade

O Ultravist pode estar associado a reações anafilactóides/ hipersensibilidade ou outras reações idiossincráticas caracterizadas por manifestações cardiovasculares, respiratórias e cutâneas.

São possíveis reações do tipo alérgico, que variam de reações moderadas a graves, incluindo choque (ver também secção 4.8). A maioria destas reações ocorre nos 30 minutos após a administração. Contudo, podem ocorrer reações tardias (após horas a dias).

O risco de reações de hipersensibilidade é maior nos casos de:

- reação prévia a meio de contraste
- história de asma brônquica ou outras doenças alérgicas.

É especialmente necessária uma avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com hipersensibilidade conhecida ao Ultravist ou a qualquer excipiente de Ultravist, ou com reações prévias de hipersensibilidade a qualquer médio de contraste iodado devido a um aumento do risco de reações de hipersensibilidade (incluindo reações graves).

Contudo, a natureza de tais reações é irregular e imprevisível.

Os doentes que sofram este tipo de reações enquanto tomam beta bloqueadores podem ser resistentes ao efeito do tratamento com agonistas beta (ver também secção 4.5).

Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, os doentes com doença cardiovascular são mais suscetíveis a desfechos graves ou até mesmo fatais.

Devido à possibilidade de ocorrência de reações de hipersensibilidade graves após a administração, é recomendado um procedimento de observação do doente pós-administração.

Para todos os doentes, é necessária a prontidão de instituição de medidas de emergência.

Em doentes com um risco aumentado de reações alérgicas do tipo agudo, doentes com reação prévia moderada ou aguda grave, asma ou alergia requerendo tratamento médico, pode ser considerada a pré-medicação com corticosteroides.

Disfunção da tiroide

Deverá ser feita uma cuidadosa avaliação do risco/benefício em doentes com hipertiroidismo ou bócio suspeito ou conhecido, uma vez que, nestes doentes, os meios de contraste iodados podem induzir hipertiroidismo e crises tiorotóxicas. Pode ser considerado, nos doentes com hipertiroidismo suspeito ou conhecido, um teste à função tiroidea antes da administração de Ultravist e/ou medicação tirostática preventiva.

Têm sido notificados testes à função tiroidea indicativos de hipotiroidismo ou supressão transitória da tiroide após a administração de meios de contraste iodados em doentes adultos e pediátricos. O potencial risco de hipotiroidismo em doentes com doenças da tiroide conhecidas ou suspeitas deve ser avaliado antes da administração de meios de contraste iodados.

População pediátrica:

Após exposição única e exposições múltiplas a meios de contraste iodados (MCI) foi notificada disfunção da tiroide, caracterizada por hipotiroidismo ou supressão transitória da tiroide em pacientes pediátricos com menos de 3 anos. A incidência notificada entre 1% e 15% depende da idade dos indivíduos e da dose do meio de contraste iodado e é mais frequentemente observada em neonatos e prematuros. Os neonatos também podem estar expostos durante a gravidez através da mãe.

A idade mais jovem, peso muito baixo ao nascer, prematuridade, condições médicas subjacentes que afetam a função da tiroide, internamento em unidades de terapia intensiva neonatais ou pediátricas e condições cardíacas congénitas estão associadas a um risco aumentado de hipotiroidismo após exposição a MCI. Os doentes pediátricos com doenças cardíacas congénitas podem estar em maior risco, uma vez que muitas vezes necessitam de doses elevadas de contraste.

Uma tiroide hipoativa durante a fase inicial de vida pode ser prejudicial para o desenvolvimento cognitivo e neurológico e pode exigir terapêutica hormonal de substituição para a tiroide. Após a exposição a MCI, individualizar a monitorização da

função da tiroide tendo por base os fatores de risco subjacentes, especialmente nos neonatos de termo e prematuros.

Reações adversas cutâneas graves (SCAR)

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) e pustulose exantematosa generalizada aguda (PEGA), que podem ser potencialmente fatais ou mesmo fatais, com frequência desconhecida em associação com a administração de iopromida.

Os doentes devem ser alertados quanto aos sinais e sintomas e monitorizados de perto quanto a reações cutâneas.

Nas crianças, a manifestação inicial de uma erupção cutânea pode ser confundida com uma infeção e os médicos devem considerar a possibilidade de uma reação à iopromida em crianças que desenvolvam sinais de erupção cutânea e febre.

A maioria destas reações ocorreu num prazo de 8 semanas (PEGA 1-12 dias, síndrome de DRESS 28 semanas, SSJ/NET entre 5 dias e 8 semanas).

Se um doente desenvolver uma reação grave, tal como SSJ, NET, PEGA ou síndrome de DRESS com a utilização de iopromida, iopromida não pode ser novamente administrada a esse doente em circunstância alguma.

Doenças do SNC

Doentes com alterações do SNC podem ter um risco aumentado de complicações neurológicas relacionadas com a administração de Ultravist. As complicações neurológicas são mais frequentes na angiografia cerebral e procedimentos relacionados.

Foi notificada encefalopatia com a utilização de iopromida (ver secção 4.8). A encefalopatia induzida por meio de contraste pode manifestar-se com sinais e sintomas de disfunção neurológica, tais como cefaleia, perturbações visuais, cegueira cortical, confusão mental, convulsões, perda de coordenação, hemiparesia, afasia, inconsciência, coma e edema cerebral. Habitualmente, os sintomas ocorrem num prazo de minutos a horas após a administração de iopromida e, em geral, resolvem-se em alguns dias.

Deve ter-se precaução em situações nas quais o limiar de convulsões é baixo, tais como a história prévia de convulsões, e a utilização de determinada terapêutica concomitante.

Fatores que aumentam a permeabilidade da barreira hemato-encefálica, facilitam a passagem do meio de contraste para o tecido cerebral, levando possivelmente a reações do SNC, por exemplo encefalopatia.

Caso se suspeite de encefalopatia induzida por meio de contraste, deve ser iniciado um tratamento médico apropriado e a administração de iopromida não pode ser repetida.

Hidratação

Deve ser assegurado um estado de hidratação adequado em todos os doentes antes da administração intravascular ou intratecal do Ultravist (ver também subsecção - "Alterações renais agudas". Tal aplica-se especialmente em doentes com mieloma múltiplo, diabetes mellitus, poliúria, oligúria, hiperuricemia bem como a recém-nascidos, lactentes, crianças pequenas e doentes idosos.

Deve ser assegurado um estado de hidratação adequado em doentes com insuficiência renal. Contudo, a hidratação profilática IV em doentes com insuficiência renal moderada (CLCR 30 - 59 ml/min/1,73 m²) não é recomendada como benefício de segurança renal adicional dado que não foi estabelecida. Em doentes com insuficiência renal grave (CLCR <30ml/min./1,73 m²) e situações cardíacas concomitantes, a hidratação profilática IV pode levar ao aumento de complicações cardíacas graves. Ver por favor "alterações renais agudas, doença cardiovascular e quadro dos efeitos indesejáveis".

Ansiedade

Estados acentuados de excitação, ansiedade e dor podem aumentar o risco de efeitos secundários ou intensificar reações relacionadas com o meio de contraste. Deve ter-se precaução a fim de diminuir o estado de ansiedade nestes doentes.

Pré-teste

Não é recomendável o teste de sensibilidade usando uma pequena dose de ensaio do meio de contraste, uma vez que não tem valor preditivo. Além disso, o próprio ensaio de sensibilidade tem ocasionalmente levado a reações de sensibilidade grave e até mesmo fatais.

Utilização intravascular

Alterações renais agudas

Após a administração intravascular de Ultravist, poderá ocorrer alterações renais agudas pós-contraste (PC-AKI), que se apresenta como uma insuficiência renal transitória. Pode ocorrer insuficiência renal aguda em casos raros.

Os fatores de risco incluem, por exemplo:

- insuficiência renal pré-existente (ver subsecção "Doentes com insuficiência renal")
- desidratação (ver subsecção "Hidratação")
- diabetes mellitus
- mieloma múltiplo/paraproteinemia
- doses repetidas e/ou elevadas de Ultravist

Doentes com insuficiência renal moderada a grave (CLCR 44-30 ml/min/1,73 m²) ou grave (CLCR <30 ml/min/1,73 m²) apresentam um risco aumentado de alterações renais agudas pós-contraste (PC-AKI) com a administração de contraste por via intra-arterial e exposição renal de primeira passagem.

Doentes com insuficiência renal grave (CLCR <30 ml/min/1,73 m²) apresentam um risco aumentado de alterações renais agudas pós-contraste (PC-AKI) com a administração de contraste por via intravenosa ou intra-arterial com exposição renal de segunda passagem (ver subsecção "Hidratação").

Deverá ser assegurada uma hidratação adequada de todos os doentes a quem Ultravist é administrado.

Os doentes em diálise sem função renal residual podem receber Ultravist para procedimentos radiológicos já que os meios de contraste iodados são eliminados pelo processo de diálise.

Doença cardiovascular

Doentes com doença cardíaca significativa ou doença coronária arterial grave têm um risco aumentado de desenvolverem alterações hemodinâmicas relevantes clinicamente e arritmia.

A injeção intravascular de Ultravist pode precipitar um edema pulmonar em doentes com falência cardíaca.

Feocromocitoma

Doentes com feocromocitoma podem ter um risco aumentado de desenvolver crise hipertensiva.

Miastenia grave

A administração do meio de contraste pode agravar os sintomas da miastenia grave.

Eventos tromboembólicos

A baixa interferência com as funções fisiológicas normais é uma propriedade dos meios de contraste não iónicos. Consequentemente, os meios de contraste não iónicos apresentam menor atividade anticoagulante in vitro que os meios iónicos. Vários fatores, para além do meio de contraste, podem contribuir para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos, incluindo a duração do procedimento, número de injeções, material do cateter e da seringa, estado de doença subjacente, e medicação concomitante.

Assim, tal deve ser tido em conta quando se realiza um procedimento de cateterização vascular, bem como é importante prestar particular atenção à técnica angiográfica, lavar o cateter frequentemente com solução salina (se possível com adição de heparina), e minimizar a duração do procedimento, de modo a atenuar ao mínimo o risco de trombose e de embolismo relacionado com o procedimento.

Utilização intratecal

É necessária precaução nos doentes com história de convulsões devido a um risco acrescido de convulsões relacionadas com a administração intratecal de Ultravist. É recomendada prontidão na instituição de medidas anticonvulsivas.

A maioria das reações adversas após a mielografia ocorre algumas horas após a administração. Durante este período é aconselhável a observação do doente.

Mamografia por intensificação por contraste (MIC)

A mamografia por intensificação por contraste resulta numa maior exposição do doente à radiação ionizante do que na mamografia padrão. A dose de radiação depende da espessura da mama, do tipo de dispositivo utilizado na mamografia e das configurações do sistema do próprio dispositivo. A dose total de radiação da MIC permanece abaixo do limite definido pelas normas orientadoras internacionais para a mamografia (abaixo de 3mGy).

O medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por dose (tendo por base uma quantidade média administrada a uma pessoa de 70 Kg), ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Biguanidas (metformina): nos doentes com insuficiência renal aguda ou doença renal crónica grave, a eliminação da biguanida pode estar reduzida originando a acumulação e o desenvolvimento de acidose láctica. Uma vez que a utilização de Ultravist pode originar insuficiência renal ou um agravamento da insuficiência renal, os doentes tratados com metformina podem ter um risco aumentado de desenvolverem acidose láctica, especialmente nos que apresentam insuficiência renal prévia (ver secção 4.4. - subsecção "Utilização intravascular"- "Alterações renais agudas"). Tendo por base as medições da função renal, deve ser considerada a necessidade de uma interrupção da administração da metformina.

Interleucina-2: o tratamento anterior (até várias semanas) com Interleucina-2 está associado a um risco aumentado de reações tardias a Ultravist.

Radioisótopos: o tratamento e diagnóstico de doenças da tiroide com radioisótopos tirotrópicos podem ficar comprometidos durante várias semanas após a administração de Ultravist, devido à reduzida captação do radioisótopo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Não foi suficientemente demonstrado que os meios de contraste não iónicos são seguros para utilização em mulheres grávidas. Dado que durante a gravidez se deve evitar, tanto quanto possível, qualquer exposição aos raios-X, há que ponderar sobre o

eventual risco em relação aos presumíveis benefícios de qualquer exame radiológico - com ou sem meio de contraste.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal na sequência de administração para fins de diagnóstico de iopromida em humanos.

Amamentação

A segurança de Ultravist em lactentes não foi estudada. Os meios de contraste são apenas excretados em quantidades muito pequenas no leite materno humano. Não são prováveis danos em lactentes (ver também secção 4.4 - subsecção "Disfunção da tiroide").

Fertilidade

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existem dados disponíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global do Ultravist tem por base os dados obtidos nos estudos de pré-comercialização em mais de 3900 doentes e em estudos de pós-comercialização em mais de 74 000 doentes, bem como em dados de notificações espontâneas e literatura.

As reações adversas que são observadas com mais frequência ($\geq 4\%$) em doentes aos quais foi administrado Ultravist são cefaleias, náuseas e vasodilatação.

As reações adversas mais graves em doentes aos quais foi administrado Ultravist são choque anafilactóide, paragem respiratória, broncospasmo, edema da laringe, edema da faringe, asma, coma, enfarte cerebral, acidente vascular cerebral, edema do cérebro, convulsão, arritmia, paragem cardíaca, isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca, bradicardia, cianose, hipotensão, choque, dispneia, edema pulmonar, insuficiência respiratória e risco de aspiração.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas com Ultravist são apresentadas na tabela abaixo. São classificadas de acordo com a Classe de Sistema de Órgãos (MedDRA versão 13,0). O termo MedDRA mais adequado é utilizado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e situações relacionadas.

As reações adversas de ensaios clínicos são classificadas de acordo com as suas frequências. O agrupamento de frequências é definido de acordo com a seguinte convenção:

frequentes ($\geq 1/100$, $1 < 1/10$),
 pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

As reações adversas identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização, e para as quais a frequência não pode ser calculada, são listadas como "desconhecidos".

Quadro 1: Reações adversas (RAMs) notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em doentes tratados com Ultravist

Classe de sistema de órgãos	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade/reações anafilactóides (choque anafilactóide§) *), paragem respiratória §)*), broncospasmo*), edema da laringe*)/faringe*)/face, edema da língua §), espasmo da laringe /faringe§), asma§)*)*, conjuntivite§), lacrimejo§), espirros, tosse, edema das mucosas, rinite§), rouquidão§), irritação da garganta§), urticária, prurido, angioedema)		
Doenças endócrinas				Crise tirotóxica Alterações da função da tiroide
Perturbações do foro			Ansiedade	

psiquiátrico				
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, Cefaleias, Disguesia	Reações vasovagais, Confusão, Agitação, Parestesia/ hipoestesia, Sonolência		Coma*), Isquemia cerebral/enfarte*), Acidente vascular cerebral*), Edema do cérebro ^a *), Convulsão *), Cegueira cortical transitória ^a), Perda da consciência, Agitação, Amnésia, Tremor, Alterações da fala, Paresia/paralisia Encefalopatia induzida por meio de contraste
Afeções oculares	Visão embaçada/ alterada			
Afeções do ouvido e do labirinto				Perturbações da audição
Cardiopatias	Dor no peito/ desconforto	Arritmia*)	Paragem cardíaca*), Isquemia do miocárdio*), Palpitações	Enfarte do miocárdio*), Falência cardíaca*) Bradicardia*), Taquicardia, Cianose*)
Vasculopatias	Hipertensão Vasodilatação	Hipotensão*)		Choque*) Acontecimentos tromboembólicos a) Vasospasmo a)
Doenças respiratória		Dispneia*)		Edema pulmonar*)

s, torácicas e do mediastino				Insuficiência respiratória*), Risco de aspiração*)
Doenças gastrointestinais	Vômitos Náuseas	Dores abdominais		Disfagia, Aumento da glândula salivar, Diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Situações bolhosas (ex.: síndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell), Rash, Eritema, Hiperidrose Pustulose exantematosa generalizada aguda Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Síndrome compartimental em caso de extravasamento a)
Doenças renais e urinárias				Insuficiência renal a) Falência renal aguda a)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor, Reação no local da injeção (vários tipos ex.: dor, calor §), edema§), inflamação§)	Edema		Mal-estar, Arrepios, Palidez

	e lesão dos tecidos moles §) no caso de extravasamento), Sensação de calor			
Exames complementares de diagnóstico				Flutuação da temperatura corporal

*) foram notificados casos de risco de vida/fatais

a) apenas utilização intravascular

§) identificados apenas durante a vigilância pós-comercialização (desconhecida a frequência)

Para além das reações adversas (RAMs) listadas acima, as seguintes RAMs foram notificadas com a utilização intratecal: meningite química e meningismo com frequências desconhecidas.

Para além das reações (RAMs) listadas acima, as seguintes RAMs foram notificadas com a utilização na colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE): aumento dos níveis das enzimas pancreáticas e pancreatite numa frequência desconhecida. A maioria das reações após a mielografia ou utilização nas cavidades corporais ocorrem algumas horas após a administração.

Descrição das reações adversas selecionadas

Com base na experiência com outros meios de contraste não iónicos, podem ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis com a utilização intratecal para além dos efeitos secundários acima listados:

Psicose, neuralgia, paraplegia, meningite asséptica, dorsalgia, dor nas extremidades, dificuldades de micção, alterações no EEG.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os resultados dos estudos de toxicidade aguda em animais não apontam para um risco de intoxicação aguda após utilização de Ultravist.

Sobredosagem intravascular

Os sintomas podem incluir desequilíbrio eletrolítico e de fluido, falência renal, complicações cardiovasculares e pulmonares.

No caso de uma sobredosagem intravascular inadvertida, é recomendado monitorizar os fluidos, eletrólitos e a função renal. O tratamento da sobredosagem deve ser direcionado ao suporte das funções vitais.

O Ultravist é dialisável (ver secção 5.2).

Sobredosagem intratecal

Podem ocorrer complicações neurológicas graves. É recomendada uma monitorização cuidadosa no caso de uma sobredosagem intratecal inadvertida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.1.1 Meios de diagnóstico. Meios de contraste radiológico. Produtos iodados, código ATC V08A B05

A substância de contraste de Ultravist é a iopromida, um derivado do ácido isoftálico tri-iodado, não iónico, solúvel na água, com um peso molecular de 791,12 no qual o iodo firmemente ligado absorve os raios-X.

A injeção da iopromida opacifica os vasos ou as cavidades corporais através do fluxo do meio de contraste, permitindo uma visualização radiográfica das estruturas internas até ocorrer a diluição significativa.

Mamografia por intensificação por contraste (MIC)

Foram realizados nove estudos, incluindo 1 531 doentes com o objetivo de avaliar a exatidão do diagnóstico em características relevantes.

Em estudos que avaliaram lesões suspeitas, a MIC apresentou uma sensibilidade que varia de 96,9% a 100%, e uma especificidade, que varia de 69,7% a 87%,

comparativamente à mamografia digital com uma sensibilidade de 96,9% e uma especificidade de 42,0%.

Em estudos que avaliaram a precisão da MIC em comparação com outras formas de diagnóstico, a MIC apresentou uma sensibilidade de 100% e um valor preditivo negativo (VPN) de 100% em comparação com a RMI (93% e 65%, $p=0,04$ e $p<0,001$ respetivamente). Quando comparado com a mamografia digital de campo total (MDCT) combinada com ultrassom, a MIC demonstrou uma sensibilidade de 92,3% vs 89,8%, $p<0,05$, valor preditivo positivo (VPP) (93% vs 88,7%, $p<0,01$) e precisão (90,2% vs 87%, $p<0,05$).

Nos doentes com contraindicações para a RMI, a classificação tanto na mamografia como na MIC correlacionaram-se significativamente com a classificação histopatológica. A MIC demonstrou uma sensibilidade de 98,8% e uma especificidade de 54,55% vs 89,16% e 36,36%, respetivamente, para a mamografia.

Em estudos que fizeram a avaliação pré-cirúrgica e o estadiamento do cancro da mama, a MIC demonstrou uma sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e uma precisão de 93%, 98%, 90%, 98% e 97%, respetivamente. A MIC alterou o plano cirúrgico estabelecido em 18,4% dos casos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Informação geral

A iopromida comporta-se no organismo como outros compostos inertes biologicamente e muito hidrofílicos e que são excretados por via renal (ex.: manitol ou inulina).

Absorção e distribuição

Após administração intravenosa, as concentrações plasmáticas de iopromida diminuem rapidamente devido à distribuição no espaço extracelular e subsequente eliminação. O volume total de distribuição no estado estacionário é cerca de 16 litros, correspondendo de um modo geral ao volume do espaço extracelular.

A ligação às proteínas é negligenciável (cerca de 1%). Não há indicação de que a iopromida atravesse a barreira hemato-encefálica. Em estudos animais uma pequena quantidade atravessa a barreira placentária mas uma pequena quantidade atravessa a barreira placentária ($\leq 0,3$ % da dose foi encontrada nos fetos dos coelhos). Após administração intratecal, foram observadas concentrações máximas de iodo de 4,5% da dose administrada por volume total de plasma 3,8 horas depois.

Após a administração no ducto biliar/pancreático durante a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), os agentes de contraste iodados são absorvidos sistematicamente e atingem um pico de concentração plasmática entre 1 a 4 horas após a administração. Os níveis máximos séricos de iodo após uma dose média de cerca de 7,3 g de iodo foram de cerca de um fator 40 inferior comparativamente aos níveis séricos máximos atingidos após as respetivas doses intravenosas.

Biotransformação

A iopromida não é metabolizada.

Eliminação

O tempo de semivida de eliminação terminal é aproximadamente de 2 horas, independentemente da dose.

No intervalo de dose testado, a média depuração total da iopromida é de 106 ± 12 ml/min. e é semelhante à de depuração renal de 102 ± 15 ml/min. Por este motivo, a excreção da iopromida é quase exclusivamente renal. Apenas cerca de 2% da dose administrada é excretada através via fecal no intervalo de 3 dias.

Aproximadamente 60% da dose é excretada pela urina no espaço de 3 horas após a administração intravenosa. Em média $\geq 93\%$ da dose foi recuperada no espaço de 12 horas. A excreção está essencialmente completa no espaço de 24 horas.

Após a administração intratecal para mielografia lombar, a eliminação de iopromida do plasma é prolongada com um tempo de semivida de eliminação terminal de $14,9 \pm 17$ horas. Aproximadamente 80% da iopromida é excretada por via renal no espaço de 72 horas.

Após a administração no ducto biliar e/ou pancreática para o CPRE, as concentrações séricas de iodo na urina voltam aos níveis de pré-dose no espaço de 7 dias.

Linearidade/não linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos da iopromida no homem alteram proporcionalmente com a dose (ex.: C_{max}, AUC,) ou são independentes da dose (ex.: V_d, T_{1/2}).

Características em populações especiais de doentes

População idosa (idade igual ou superior a 65 anos)

Doentes de meia idade (49 - 64 anos) e doentes idosos (65 - 70 anos) sem a diminuição significativa da função renal, tiveram uma depuração plasmática total entre 74 e 114 ml/min. (grupo de meia idade, média de 102 ml/min.) e entre 72 e 110 ml/min. (grupo idoso, média de 89 ml/min.), a qual é apenas marginalmente inferior à dos indivíduos jovens saudáveis (88 a 138 ml/min., média 106 ml/min.). Os tempos de semivida de eliminação individual foram entre 1,9 - 2,9 horas e 1,5 - 2,7 hora, respetivamente. Comparativamente ao intervalo de 1,4 a 2,1 horas em voluntários jovens saudáveis, os tempos de semivida terminais foram semelhantes. As diferenças mais pequenas correspondem fisiologicamente à taxa de filtração glomerular diminuída com a idade.

População pediátrica

A farmacocinética de iopromida não foi estudada na população pediátrica (ver secção 4.2).

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com a função renal diminuída, o tempo de semivida plasmática da iopromida é prolongada de acordo com a taxa de filtração glomerular diminuída. A depuração plasmática diminuiu de 49,4 ml/min./1,73 m² (CV = 53%) em doentes com função diminuída de ligeira a moderada ($80 > \text{CLCR} > 30$ ml/min./1,73 m²) e para 18,1 ml/min./1,73 m² (CV= 30%) em doentes com insuficiência renal grave não dependentes de diálise (CL CR= 30 - 10 ml/min./1,73 m²).

O tempo de semivida terminal médio é de 6,1 horas (CV=43%) em doentes com função diminuída de ligeira a moderada ($80 \geq \text{CLCR} > 30$ ml/min./1,73 m²) e 11,6 horas (CV=49%) em doentes com insuficiência renal grave não dependentes de diálise CLCR = 30 - 10 ml/min./1,73 m²).

A quantidade recuperada na urina nas 6 horas após a dose foi de 38% em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada e de 26% dos doentes com insuficiência renal grave, comparativamente a mais de 83% em voluntários saudáveis. Nas 24 horas após a dose, a recuperação foi de 60% em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada e de 51% em doentes com insuficiência renal grave, comparativamente a mais de 95% em voluntários saudáveis.

A iopromida pode ser eliminada por hemodiálise. Aproximadamente, 60% da dose de iopromida é removida durante as 3 horas de diálise.

Doentes com insuficiência hepática

A eliminação não é afetada em doentes com insuficiência hepática, já que a iopromida não é metabolizada e apenas cerca de 2% da dose é excretada pelas fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não mostram evidência de risco para o homem nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

Toxicidade sistémica

Os ensaios experimentais efetuados para determinar a tolerância sistémica na administração intravenosa repetida diária e intratecal repetida semanalmente não indicaram quaisquer resultados que pudessem contraindicar a administração para diagnóstico no ser humano.

Potencial genotóxico, tumorigenicidade

Nos estudos sobre a atividade genotóxica (testes de mutação genética, cromossómica e genómica) não se verificou in vitro ou in vivo um efeito mutagénico de Ultravist.

Com base nesta ausência de efeitos genotóxicos e tomando em consideração a estabilidade metabólica, farmacocinética e a ausência de indicações de efeitos tóxicos em tecidos em crescimento acelerado, bem como ao facto da habitual administração única de Ultravist, não existe risco evidente de efeito tumorigénico no ser humano.

Tolerância local e potencial de sensibilização por contacto

Os estudos sobre a tolerância local, efetuados depois da administração única e repetida intravenosa, e única intra-arterial, intramuscular, paravenosa, intraperitoneal, intratecal e conjuntival, evidenciaram que os efeitos adversos locais não são ou são apenas ligeiramente esperados nos vasos sanguíneos, tecido paravenoso, espaço subaracnoideo ou na mucosa humana.

Os estudos sobre os efeitos de sensibilidade de contacto não evidenciaram um potencial de sensibilização.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

edetato de cálcio e sódio
ácido clorídrico (para ajuste de pH)
trometamol
água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

O Ultravist não deve ser misturado com outros medicamentos, de modo a evitar o risco de possíveis incompatibilidades.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Depois de aberto (perfuração da rolha com agulha), o frasco deve ser mantido entre 25 e 37°C, podendo o seu conteúdo ser utilizado durante um período de 10 horas, após o que qualquer remanescente deve ser eliminado pelas vias apropriadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e dos raios X.

Armazenar em local apropriado e fora da vista e do alcance das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ultravist 240:

- Frascos para injetáveis de 10 ml
- Frascos de 50 ml

Ultravist 300:

- Frascos para injetáveis de 20 ml
- Frascos de 50, 100, 200, 500 e 1000 ml

Ultravist 370:

- Frascos de 50, 100, 200, 500 e 1000 ml

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manuseamento

Ultravist deve ser aquecido à temperatura ambiente antes da utilização.

Inspeção visual

Os meios de contraste devem ser inspecionados visualmente antes da utilização e não devem ser utilizados se descolorados ou na presença de matérias particuladas (incluindo cristais) ou recipiente defeituoso. Como o Ultravist é uma solução altamente concentrada, muito raramente pode ocorrer cristalização (aspeto leitoso e/ou sedimento no fundo ou cristais a flutuar).

Frascos para injetáveis

O meio de contraste só deve ser retirado para a seringa ou conectado com o sistema perfusor imediatamente antes da sua utilização.

As tampas de borracha devem ser perfuradas apenas uma vez, para evitar que grandes quantidades de micropartículas da tampa entrem na solução. Para a perfuração da tampa de borracha e para recolher o meio de contraste recomenda-se a utilização de cânulas com um bisel comprido e com um diâmetro máximo de 18 G (são particularmente apropriadas as cânulas de colheita com orifício lateral, por ex., as cânulas Nocore-Admix).

A quantidade de meio de contraste não utilizada num exame para um doente deve ser eliminada.

Recipientes de grande volume (apenas para administração intravascular)

Em relação à recolha múltipla de meio de contraste de recipientes com 200 ml ou mais aplica-se o seguinte:

A recolha múltipla de meio de contraste deve ser realizada utilizando um dispositivo aprovado para uso múltiplo.

A tampa de borracha do frasco nunca deve ser perfurada mais do que uma vez, para evitar que grandes quantidades de micropartículas da tampa entrem na solução.

O meio de contraste tem que ser administrado por meio de um injetor automático, ou por outro procedimento aprovado que assegure a esterilidade do meio de contraste.

O tubo do injetor para o doente (tubo do doente) tem que ser substituído após cada doente para evitar contaminação cruzada.

Os tubos conectores e todas as partes descartáveis do sistema injetor têm que ser eliminados quando o frasco estiver vazio ou 10 horas após a abertura do mesmo.

Deverão ser seguidas as instruções do fabricante do dispositivo.

Depois de aberto (perfuração da rolha com agulha), o frasco deve ser mantido entre 25 e 37°C, podendo o seu conteúdo ser utilizado durante um período de 10 horas, após o que qualquer remanescente deve ser eliminado pelas vias apropriadas.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda.
Avenida Vítor Figueiredo, nº 4 4º Piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ULTRAVIST 240

Nº de registo: 3505583 - Frasco de 10 ml, 499 mg/ml

Nº de registo: 8702209 - Frasco de 50 ml, 499 mg/ml

ULTRAVIST 300

Nº de registo: 8702217 - Frasco de 20 ml, 623 mg/ml

Nº de registo: 8702225 - Frasco de 50 ml, 623 mg/ml

Nº de registo: 8702233 - Frasco de 100 ml, 623 mg/ml

Nº de registo: 2916880 - Frasco de 200 ml, 623 mg/ml

Nº de registo: 2444289 - Frasco de 500 ml, 623 mg/ml

Nº de registo: 2444388 - Frasco de 1000 ml, 623 mg/ml

ULTRAVIST 370

Nº de registo: 8702241 - Frasco de 50 ml, 769 mg/ml

Nº de registo: 870 22 58 - Frasco de 100 ml, 769 mg/ml

Nº de registo: 870 22 66 - Frasco de 200 ml, 769 mg/ml

Nº de registo: 870 22 82 - 10 Frascos de 200 ml, 769 mg/ml

Nº de registo: 244 44 87 - Frasco de 500 ml, 769 mg/ml

Nº de registo: 244 45 86 - Frasco de 1000 ml, 769 mg/ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de janeiro 1989

Data da última renovação: 17 setembro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO