



Science for a Better Life

Ultravist[®]

Bayer S.A.
Solução injetável
623 mg/mL e 769 mg/mL



Science for a Better Life

Ultravist® 300
Ultravist® 370
iopromida

Meio de contraste não-iônico

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

➤ **Ultravist® (iopromida) 300**

Cartucho contendo frasco-ampola com 500 ml.

Caixa contendo 10 frascos-ampola com 20, 50, 100 ou 200 ml.

➤ **Ultravist® (iopromida) 370**

Caixa contendo 10 frascos-ampola com 50, 100 ou 200 ml.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Ultravist® (iopromida) 300: cada mL contém 623 mg de iopromida (equivalente a 300 mg de iodo).

Ultravist® (iopromida) 370: cada mL contém 769 mg de iopromida (equivalente a 370 mg de iodo).

Excipientes: edetato de cálcio dissódico, trometamol, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Ultravist® (iopromida) solução injetável é utilizado apenas para uso diagnóstico.

➤ **Ultravist® (iopromida) 300**

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia e venografia incluindo angiografia intravenosa/intra-arterial por subtração digital (DSA), urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames do espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

➤ **Ultravist® (iopromida) 370**

Realce do contraste na tomografia computadorizada (TC), arteriografia incluindo angiografia intravenosa por subtração digital (DSA) e especialmente angiocardiografia, urografia intravenosa, visualização de cavidades corporais (por exemplo, artrografia) com exceção de exames de espaço subaracnoide (mielografia, ventriculografia e cisternografia).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ultravist® (iopromida) solução injetável foi administrado a 708 pacientes. Os comparadores de controle positivo, meio de contraste iodado não-iônico, baixa osmolaridade, foram administrados a 659 pacientes. Dos pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável, um paciente tinha menos que 18 anos, 347 pacientes tinham entre 18 e 59 anos, e 360 pacientes tinham 60 anos ou mais; a idade média foi de 56,6 anos (faixa: 17 – 88 anos). Dos 708 pacientes, 446 (63%) eram homens e 262 (37%) eram mulheres. A distribuição racial era a seguinte: 463 caucasianos (65,4%), 95 negros (13,4%), 36 hispânicos (5,1%), 11 asiáticos (1,6%) e 103 outras raças



Science for a Better Life

ou raças desconhecidas (14,5%). As informações demográficas foram semelhantes para o grupo de pacientes que recebeu um meio de contraste iodado comparador.

Para avaliação da eficácia, 677 pacientes receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável e 631 pacientes receberam outro meio de contraste iodado. A determinação da eficácia foi baseada na avaliação global da qualidade das radiografias pela classificação da visualização como excelente, boa, ruim ou sem imagem e na capacidade de gerar um diagnóstico.

Os resultados foram comparados àqueles dos controles positivos (ioversol, ioexol ou iopamidol) em concentrações que foram similares às da injeção de Ultravist® (iopromida) solução injetável.

Foram estudados cinco procedimentos intra-arteriais e três procedimentos intravenosos com 1 de 4 concentrações (370 mgI/mL, 300 mgI/mL, 240 mgI/mL, e 150 mgI/mL). Os procedimentos foram: aortografia/angiografia visceral, arteriografia coronária e ventriculografia esquerda, arteriografia cerebral, arteriografia periférica, angiografia por subtração digital intra-arterial (IA-DSA), tomografia computadorizada contrastada de cabeça e corpo, urografia excretora e venografia periférica.

A arteriografia cerebral foi avaliada em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos de Ultravist® (iopromida) 300 mgI/mL em pacientes com condições como perfusão cerebral e/ou permeabilidade alterada em doenças do sistema nervoso central devido a diversos distúrbios do SNC. Os resultados foram avaliados em 80 pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável, 39 pacientes que receberam ioexol 300 mgI/mL e 43 pacientes que receberam iopamidol 300 mgI/mL. A classificação das visualizações foi boa ou excelente em 99% dos pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável; fez-se um diagnóstico radiológico na maioria dos pacientes.

Os resultados foram similares àqueles do ioexol e iopamidol. Não se obteve uma confirmação dos achados radiológicos por outro método diagnóstico.

A arteriografia coronária/ventriculografia esquerda foi avaliada em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e 1 estudo clínico aberto, não-randomizado de Ultravist® (iopromida) 370 mgI/mL em pacientes com condições como perfusão da artéria coronária alterada devido a causas metabólicas e função ventricular alterada. Os resultados foram avaliados em 106 pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável, 59 que receberam ioexol 350 mgI/mL e 21 que receberam iopamidol 370 mgI/mL. A classificação das visualizações foi boa e excelente em 99% ou mais dos pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável, dependendo da estrutura avaliada; um diagnóstico radiológico foi feito na maioria dos pacientes. Os resultados foram similares àqueles do ioexol e iopamidol. Não se obteve uma confirmação dos achados radiológicos por outro método diagnóstico.

A aortografia/angiografia visceral foi avaliada em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, em pacientes com condições como fluxo sanguíneo aórtico alterado e/ou distúrbio vascular visceral. Os resultados foram avaliados em 78 pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) 370 mgI/mL, 44 que receberam ioexol 350 mgI/mL e 33 que receberam iopamidol 370 mgI/mL. A classificação das visualizações foi boa ou excelente na maioria dos pacientes; fez-se um diagnóstico radiológico em 99% dos pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável. Os resultados foram similares àqueles do ioexol e iopamidol. Não se obteve uma confirmação dos achados radiológicos por outro método diagnóstico. Os riscos da arteriografia renal não puderam ser analisados. A tomografia computadorizada contrastada de corpo e cabeça foi avaliada em 3 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, em pacientes com distúrbios vasculares. No total, 95 pacientes receberam Ultravist® (iopromida) 300 mgI/mL, 40 receberam ioexol 300 mgI/mL e 55 receberam iopamidol 300 mgI/mL.

A classificação das visualizações foi boa ou excelente em 99% dos pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável; fez-se um diagnóstico radiológico na maioria dos pacientes. Os resultados foram similares àqueles do ioexol e iopamidol. Não



Science for a Better Life

se obteve uma confirmação dos achados da tomografia computadorizada realçada por contraste através de outro método diagnóstico.

A venografia periférica foi avaliada em 2 estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, de Ultravist® (iopromida) 240 mgI/mL em pacientes com distúrbios que afetam a drenagem venosa dos membros. Os resultados foram avaliados em 63 pacientes que receberam Ultravist® (iopromida) solução injetável, 41 pacientes que receberam ioexol 240 mgI/mL e 21 que receberam ioversol 240 mgI/mL. A classificação das visualizações foi boa ou excelente em 100% dos pacientes; fez-se um diagnóstico radiológico na maioria dos pacientes. Os resultados foram similares àqueles do ioexol e ioversol. Não se obteve uma confirmação dos achados radiológicos por outro método diagnóstico.

Estudos similares foram finalizados, sendo observados achados comparáveis em angiografia por subtração digital intra-arterial, arteriografia periférica e urografia excretora.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

A iopromida, substância do Ultravist® que promove contraste, é um derivado do ácido isoftálico tri-iodado, não-iônico, hidrossolúvel, com peso molecular de 791,12, no qual o iodo firmemente ligado absorve os raios X.

A injeção de iopromida opacifica os vasos ou cavidades corporais no trajeto do fluxo do agente de contraste, permitindo visualização radiográfica das estruturas internas até ocorrer diluição significativa.

- Características físico-químicas

Solução para injeção/ infusão.

Solução límpida, incolor a levemente amarelada.

As características físico-químicas das soluções injetáveis de Ultravist® (iopromida), nas diferentes concentrações, são indicadas a seguir.

Ultravist® (iopromida)	300	370
Concentração de iodo (mg/mL)	300	370
Osmolalidade a 37 °C (osm/kg H ₂ O)	0,59	0,77
Viscosidade (mPa.s)		
a 20 °C	8,9	22,0
a 37 °C	4,7	10,0
Densidade (g/mL)		
a 20 °C	1,328	1,409
a 37 °C	1,322	1,399
valor de pH	6,5 - 8,0	6,5 - 8,0

➤ Propriedades farmacocinéticas

- Informações gerais

No organismo, a iopromida comporta-se como outro composto biologicamente inerte altamente hidrofílico excretado por via renal (ex. manitol ou inulina).

- Absorção e Distribuição

Após a administração intravenosa, a concentração plasmática de iopromida declina rapidamente devido à distribuição no espaço extracelular e subsequente eliminação. O volume de distribuição total no estado de equilíbrio é aproximadamente 16 L correspondendo grosseiramente ao volume de espaço extracelular.

A ligação às proteínas é insignificante (aproximadamente 1%). Não há indicação de que a iopromida atravessou a barreira hematoencefálica intacta. Em estudos em animais, uma



Science for a Better Life

pequena quantidade atravessa a barreira placentária ($\leq 0,3\%$ da dose foi encontrada em fetos de coelhos).

Após administração no ducto biliar e/ou pancreático durante colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP), agentes de contrastes iodados são sistematicamente absorvidos e alcançam pico de concentração plasmática entre 1 e 4 horas após administração. Após uma dose média de cerca de 7,3 g de iodo, nível sérico máximo de iodo foi cerca de 40 vezes abaixo comparado ao nível sérico máximo após respectiva doses intravenosas.

- Metabolismo

A iopromida não é metabolizada.

- Eliminação

A meia-vida terminal de eliminação da iopromida é de aproximadamente 2 horas, independentemente da dose.

Nas doses testadas, a depuração total média de iopromida foi 106 ± 12 mL/min e é similar à depuração renal de 102 ± 15 mL/min. Assim, a excreção de iopromida é quase que exclusivamente renal. Somente cerca de 2% da dose administrada é excretada pelas fezes dentro de 3 dias.

Aproximadamente 60% da dose é excretada pela urina dentro de 3 horas após administração intravenosa. Em média, 93% ou mais da dose foi recuperada dentro de 12 horas. A excreção é essencialmente completa dentro de 24 horas.

Após administração no ducto biliar e/ou pancreático para colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, a concentração urinária sérica de iodo retorna ao nível de pré-dose dentro de 7 dias.

- Linearidade/ Não-linearidade

Os parâmetros farmacocinéticos de iopromida em humanos alteram-se proporcionalmente à dose (ex.: $C_{\text{máx}}$, AUC) ou são dose independente (ex.: V_{ss} , $t_{1/2}$).

Características em populações especiais

- Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)

Pacientes de meia idade (49 – 64 anos) e paciente idosos (65 – 70 anos), sem insuficiência renal significativa, tem depuração plasmática total entre 74 e 114 mL/min (média do grupo de meia idade 102 mL/min) e entre 72 e 110 mL/min (média do grupo de idosos 89 mL/min) que é apenas marginalmente inferior aquela em indivíduos saudáveis jovens (88 a 138 mL/min, média 106 mL/min). A meia-vida individual de eliminação foi de 1,9 – 2,9 horas e 1,5 – 2,7 horas, respectivamente. Comparado à faixa de 1,4 a 2,1 horas em voluntários saudáveis jovens, as meias-vidas terminais foram similares. A menor diferença corresponde à taxa de filtração glomerular fisiologicamente reduzida com a idade.

- População pediátrica

A farmacocinética da iopromida não foi investigada em pacientes pediátricos (veja item “8. Posologia e modo de usar”).

- Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida plasmática de iopromida é prolongada de acordo com a redução da taxa de filtração glomerular.

A depuração plasmática foi reduzida para $49,4 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($\text{CV} = 53\%$) em pacientes levemente e moderadamente prejudicados ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e



Science for a Better Life

para 18,1 mL/min/1,73 m² (CV = 30%) em pacientes gravemente prejudicados não dependentes de diálise (CL_{CR} = 30 – 10 mL/min/1,73 m²).

A meia-vida terminal média é 6,1 horas (CV = 43%) em pacientes levemente e moderadamente prejudicados (80 > CL_{CR} > 30 mL/min/1,73 m²) e 11,6 horas (CV = 49%) em pacientes gravemente prejudicados não dependentes de diálise (CL_{CR} = 30 – 10 mL/min/1,73 m²).

A quantidade recuperada na urina dentro de 6 horas pós-dose foi 38% em pacientes levemente a moderadamente prejudicados e 26% em pacientes gravemente prejudicados, comparado a mais de 83% em voluntários saudáveis. Dentro de 24 horas pós-dose, a recuperação foi 60% em pacientes levemente e moderadamente prejudicados e 51% em pacientes severamente prejudicados comparado a mais de 95% em voluntários saudáveis. A iopromida pode ser eliminada por hemodiálise. Aproximadamente 60% da dose de iopromida é removida durante 3 horas de diálise.

- Pacientes com insuficiência hepática

A eliminação não é afetada pela insuficiência hepática pelo fato da iopromida não ser metabolizada e somente cerca de 2% da dose ser excretada nas fezes.

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos de segurança não revelaram evidências de risco em humanos baseado em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas, genotoxicidade e toxicidade na reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicação absoluta para o uso de Ultravist® (iopromida).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Para todas as indicações

- Reações de hipersensibilidade

Ultravist® (iopromida) pode estar associado com reações do tipo anafilatoide/hipersensibilidade ou outras reações idiossincráticas caracterizadas por manifestações cardiovascular, respiratória e cutânea.

Reações do tipo alérgica variam de leve a grave incluindo a possibilidade de choque (veja item “9. Reações adversas”). A maioria destas reações ocorre dentro de 30 minutos da administração. Contudo, podem ocorrer reações tardias (após horas ou até dias).

O risco de reações de hipersensibilidade é mais elevado nos casos de:

- reações prévias a meio de contraste;
- histórico de asma brônquica ou outras afecções alérgicas.

É necessária avaliação particularmente cuidadosa do risco/benefício em pacientes com hipersensibilidade conhecida a Ultravist® (iopromida) ou a qualquer excipiente do produto ou que tenham apresentado reação prévia de hipersensibilidade a qualquer outro meio de contraste iodado, devido ao risco aumentado de ocorrência de reações de hipersensibilidade (incluindo reações graves).

No entanto, tais reações são irregulares e de natureza imprevisível.

Pacientes que apresentaram tais reações durante tratamento com betabloqueadores podem ser resistentes aos efeitos do tratamento com beta-agonistas (veja item “6. Interações medicamentosas”).

No caso de reação de hipersensibilidade grave, os pacientes com doenças cardiovasculares são mais susceptíveis a resultados sérios ou até fatais.

Após a administração do meio de contraste, é recomendada a observação do paciente devido à possibilidade de reações graves de hipersensibilidade.



Science for a Better Life

É necessário estar preparado para instituir medidas de emergência para todos os pacientes.

Em pacientes com risco aumentado de reações do tipo alérgicas agudas, pacientes com reação prévia aguda moderada a grave, asma ou alergia que requeira tratamento, pode ser considerada pré-medicação com corticosteroide.

- Disfunção tireoidiana

É necessária avaliação particularmente cuidadosa do risco/benefício em pacientes com suspeita ou conhecimento de hipertireoidismo ou bócio, uma vez que meios de contrastes iodados podem induzir hipertireoidismo e crises tireotóxicas nestes pacientes. Em pacientes com suspeita ou diagnóstico de hipertireoidismo pode-se considerar a realização de testes da função da tireoide antes da administração de Ultravist® (iopromida) e/ou administração de medicação tireostática preventiva. Em recém-nascidos, especialmente prematuros, que foram expostos à Ultravist® (iopromida) ou através da mãe durante a gravidez ou no período neonatal, é recomendado monitorar a função da tireoide, pois exposição ao excesso de iodo pode causar hipotireoidismo, possivelmente necessitando de tratamento.

- Distúrbios do Sistema Nervoso Central

Pacientes com distúrbios do SNC podem apresentar um risco aumentado de complicações neurológicas relacionado à administração de Ultravist® (iopromida). As complicações neurológicas são mais frequentes na angiografia cerebral e procedimentos relacionados.

Deve-se ter cautela em situações nas quais se pode ter limiar convulsivo reduzido, como história prévia de convulsão e uso de certos medicamentos concomitantemente.

Fatores que aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica facilitando a passagem do meio de contraste para o tecido cerebral, possivelmente levam a reações no Sistema Nervoso Central.

- Hidratação

Deve-se assegurar hidratação adequada antes e após a administração intravascular de Ultravist® (iopromida) para minimizar o risco de nefrotoxicidade induzida pelo meio de contraste (veja também o subitem “5. Advertências e precauções - Uso Intravascular – Insuficiência Renal”). Isto se aplica especialmente a pacientes com mieloma múltiplo, diabetes mellitus, poliúria, oligúria, hiperuricemia, assim como a recém-nascidos, lactentes, crianças pequenas e pacientes idosos.

- Ansiedade

Estados pronunciados de excitação, ansiedade e dor podem aumentar o risco de efeitos colaterais ou intensificar reações relacionadas ao meio de contraste. Cuidados devem ser tomados para minimizar o estado de ansiedade nesses pacientes.

- Pré-teste

Não é recomendado teste de sensibilidade usando uma pequena dose de teste do meio de contraste, uma vez que não apresenta nenhum valor prognóstico. Além disso, o teste de sensibilidade propriamente dito tem promovido ocasionalmente reações de hipersensibilidade graves e até mesmo fatais.

➤ Uso Intravascular

- Insuficiência Renal

A nefrotoxicidade induzida pelos meios de contrastes, apresentada como uma insuficiência transitória da função renal, pode ocorrer após a administração



Science for a Better Life

intravascular de Ultravist® (iopromida). Em alguns casos pode ocorrer insuficiência renal aguda.

Fatores de risco incluem, por exemplo:

- insuficiência renal preexistente;
- desidratação;
- diabetes mellitus;
- mieloma múltiplo/paraproteinemia;
- doses repetitivas e/ou elevadas de Ultravist® (iopromida).

Deve ser garantida hidratação adequada em todos os pacientes que recebem administração de Ultravist® (iopromida).

Pacientes que estejam se submetendo à diálise, se não tiverem função renal residual, podem receber Ultravist® (iopromida) para procedimentos radiológicos, uma vez que meios de contraste iodados são depurados pelo processo de diálise.

- Doença cardiovascular

Pacientes com doença cardíaca significativa ou doença grave da artéria coronária apresentam risco aumentado de desenvolver alterações hemodinâmicas clinicamente relevantes e arritmia.

A injeção intravascular de Ultravist® (iopromida) pode precipitar edema pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca.

- Feocromocitoma

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

- Miastenia gravis

A administração de Ultravist® (iopromida) pode agravar os sintomas de miastenia gravis.

- Eventos tromboembólicos

Uma propriedade de meios de contraste não-iônicos é a baixa interferência com as funções fisiológicas normais. Como consequência disto, os meios de contraste não-iônicos apresentam atividade anticoagulante in vitro menos pronunciada do que os meios iônicos. Vários fatores, além do meio de contraste, incluindo duração do procedimento, número de injeções, material do cateter e da seringa, estado subjacente à doença e medicação concomitante podem contribuir para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Portanto, quando realizar procedimento de cateterização vascular deve-se estar ciente disto, adotando minuciosa atenção à técnica angiográfica, lavando frequentemente o cateter com soro fisiológico (se possível, com adição de heparina) e minimizando a duração do procedimento de forma a reduzir o risco de trombose e embolia relacionados ao procedimento.

➤ Gravidez e Lactação

- Gravidez:

Não foram realizados estudos controlados e adequados em mulheres grávidas.

A segurança do uso de meios de contraste não-iônicos durante a gestação não foi suficientemente demonstrada. Uma vez que, sempre que possível, deve-se evitar exposição à radiação durante a gravidez, os benefícios de qualquer exame de raios X, com ou sem meios de contraste, devem ser cuidadosamente avaliados contra o possível risco.

Os estudos com animais não indicam que possa ocorrer efeitos prejudiciais com relação à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, ao parto ou ao desenvolvimento pós-natal após o uso diagnóstico de iopromida em seres humanos.



Science for a Better Life

Categoria B - “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

- Lactação:

A segurança de Ultravist® (iopromida) para lactentes não foi investigada. Meios de contraste são pouco excretados no leite materno. É improvável que ocorra dano ao lactente (veja item “5. Advertências e precauções - subitem: Disfunção Tiroideana”).

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou utilizar máquinas**
Não são conhecidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Biguanidas (metformina):** em pacientes com insuficiência renal aguda ou doença renal grave crônica, a eliminação de biguanida pode ser reduzida levando ao acúmulo e ao desenvolvimento de acidose láctica. Como a aplicação de Ultravist® (iopromida) pode levar à insuficiência renal ou agravar a insuficiência renal, pacientes tratados com metformina podem ter o risco aumentado de desenvolver acidose láctica, especialmente aqueles com antecedente de insuficiência renal (veja item “5. Advertências e precauções - subitem: Uso Intravascular – Insuficiência Renal”).

Interleucina-2: tratamento prévio (até várias semanas) com interleucina-2 está associado com aumento do risco de reações tardias com Ultravist® (iopromida).

Radioisótopos: diagnóstico e tratamento de distúrbios tireoidianos com radioisótipos tirotrópicos podem ser inviabilizados por até várias semanas após a administração de Ultravist® (iopromida) devido à reduzida captação do radioisótopo.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e raios X.

O prazo de validade de Ultravist® (iopromida) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ **Características organolépticas**

Ultravist® (iopromida) é apresento como uma solução límpida, incolor a levemente amarela.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Orientações gerais**

Meios de contrastes que são aquecidos à temperatura corporal antes da administração são melhores tolerados e podem ser injetados mais facilmente devido à reduzida viscosidade. Para instruções adicionais ver “Instruções de uso/manuseio”.

➤ **Instruções de uso/manuseio**

Ultravist® (iopromida) deve ser aquecido à temperatura corporal antes do uso.

- Incompatibilidade



Science for a Better Life

Ultravist® (iopromida) não deve ser misturado com qualquer outro medicamento para evitar risco de possíveis incompatibilidades.

- Inspeção visual

Meios de contraste devem ser inspecionados visualmente antes do uso, não devem ser utilizados em caso de alterações de cor, presença de material particulado (incluindo cristais) ou defeito no frasco. Como Ultravist® (iopromida) é uma solução altamente concentrada, a cristalização (aparência leitosa/turva e/ou sedimento no fundo do frasco ou cristais flutuando) pode ocorrer muito raramente.

- Frascos-ampola

Ultravist® (iopromida) só deve ser retirado do recipiente imediatamente antes de seu uso. A tampa de borracha nunca deve ser perfurada mais do que uma vez para evitar que grandes quantidades de micropartículas da borracha entrem em contato com a solução. Para a perfuração da tampa e extração do meio de contraste, recomenda-se empregar cânulas de bisel longo com diâmetro máximo de 18G (cânulas de uso exclusivo com abertura lateral são particularmente adequadas). A solução de meio de contraste não utilizada em um processo exploratório de um paciente deve ser descartada.

- Frascos de grande volume (apenas para administração intravascular)

O descrito a seguir aplica-se à retirada múltipla de meio de contraste de recipientes de 200 mL ou mais.

A retirada múltipla de meio de contraste deve ser realizada utilizando equipamento adequado para uso múltiplo.

A tampa de borracha nunca deve ser perfurada mais do que uma vez para evitar que grandes quantidades de micropartículas da borracha entrem em contato com a solução.

O meio de contraste deve ser administrado com injetor automático ou por outro procedimento que comprovadamente assegure a esterilidade do meio de contraste.

O tubo que liga o injetor ao paciente deve ser substituído após cada paciente para evitar contaminação cruzada.

Os tubos de conexão e todas as partes descartáveis do sistema injetor devem ser descartados quando o frasco de infusão estiver vazio ou após 10 horas de abertura do frasco.

A solução de meio de contraste remanescente no recipiente deve ser descartada 10 horas após a primeira abertura do recipiente.

Quaisquer instruções adicionais do respectivo fabricante do equipamento também devem ser seguidas.

➤ Regime de dose

➤ Dose para uso intravascular

A dose deve ser adaptada conforme a idade, peso corporal, questionamento clínico e técnica do exame.

As doses, indicadas a seguir, são apenas recomendações e representam doses frequentes para um adulto normal pesando em média 70 kg. As doses são fornecidas para serem administradas como injeções únicas ou por quilo (kg) de peso corporal, como indicado a seguir.

Geralmente, doses de até 1,5 g de iodo por kg de peso corporal são bem toleradas.

Doses recomendadas para injeções únicas:

- Angiografia convencional

Angiografia do arco da aorta: 50 - 80 mL de Ultravist® (iopromida) 300



Science for a Better Life

Angiografia seletiva:	6 - 15 mL de Ultravist® (iopromida) 300
Aortografia torácica:	50 - 80 mL de Ultravist® (iopromida) 300/370
Aortografia abdominal:	40 - 60 mL de Ultravist® (iopromida) 300
Arteriografia:	
Extremidades superiores:	8 - 12 mL de Ultravist® (iopromida) 300
Extremidades inferiores:	20 - 30 mL de Ultravist® (iopromida) 300
Angiocardiografia:	
Ventrículos cardíacos:	40 - 60 mL de Ultravist® (iopromida) 370
Intracoronária:	5 - 8 mL de Ultravist® (iopromida) 370
Venografia:	
Extremidades superiores:	15 - 30 mL de Ultravist® (iopromida) 300
Extremidades inferiores:	30 - 60 mL de Ultravist® (iopromida) 300

- DSA intravenosa

A injeção intravenosa de 30 - 60 mL de Ultravist® (iopromida) 300/370 como bolo (fluxo: 8 - 12 mL/s dentro da veia cubital; 10 - 20 mL/s dentro da veia cava) apenas é recomendada para demonstrações contrastadas de grandes vasos do tronco. A quantidade de meio de contraste remanescente nas veias pode ser reduzida e usada diagnosticamente através da lavagem com solução fisiológica como bolo, imediatamente a seguir.

Adultos:

30 - 60 mL de Ultravist® (iopromida) 300/370

- DSA intra-arterial

No caso da angiografia por subtração digital intra-arterial, ao contrário do que acontece na intravenosa, são suficientes volumes menores e concentrações inferiores de iodo.

- Tomografia computadorizada (TC)

Sempre que possível, Ultravist® (iopromida) deve ser injetado como injeção intravenosa na forma de bolo, preferencialmente usando um injetor. Apenas para equipamentos que fazem varredura lenta, deve-se usar aproximadamente metade da dose total administrada na forma de bolo e a metade restante em 2-6 minutos para garantir um nível sanguíneo relativamente constante, embora não máximo.

TC espiral em técnica de projeções isoladas, mas especialmente em projeções múltiplas permite a rápida obtenção de um volume de dados durante contenção de respiração única. Para otimizar o efeito da administração intravenosa em bolo (80 - 150 mL de Ultravist® (iopromida) 300) na região de interesse (pico, tempo e duração de realce), o uso de injetor automático e direcionador de bolo é altamente recomendável.

TC do corpo inteiro:

Em tomografia computadorizada, as doses necessárias de meio de contraste e as velocidades de administração dependem dos órgãos que estão sob investigação, do problema a ser diagnosticado e, em especial, dos diferentes tempos de reconstrução de imagem e de varredura dos equipamentos em uso.

TC cranial:

Adultos

Ultravist® (iopromida) 300: 1,0 - 2,0 mL/kg de peso corporal;

Ultravist® (iopromida) 370: 1,0 - 1,5 mL/kg de peso corporal.

- Urografia intravenosa

A reduzida capacidade de concentração fisiológica do néfron ainda imaturo dos rins infantis exige a administração de doses relativamente mais elevadas de meio de contraste.



Science for a Better Life

Recomendam-se as seguintes doses:

recém-nascidos (< 1 mês)	1,2 gI/kg de peso corporal = 4,0 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 300 = 3,2 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 370
lactentes (1 mês - 2 anos)	1,0 gI/kg de peso corporal = 3,0 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 300 = 2,7 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 370
crianças (2 - 11 anos)	0,5 gI/kg de peso corporal = 1,5 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 300 = 1,4 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 370
adolescentes e adultos	0,3 gI/kg de peso corporal = 1,0 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 300 = 0,8 mL/kg de peso corporal de Ultravist® (iopromida) 370

Em adultos, o aumento da dose é possível, se isto for considerado necessário, em indicações especiais.

Tempos de realização das radiografias:

Quando as recomendações sobre doses, indicadas anteriormente, são observadas e Ultravist® (iopromida) 300/370 é administrado em tempo superior a 1 - 2 minutos, o parênquima renal, em geral, é intensamente opacificado em 3 - 5 minutos e a pelve renal com trato urinário em 8 - 15 minutos após o início da administração. Os menores tempos devem ser escolhidos para pacientes mais jovens e os maiores para os mais idosos. Normalmente, é aconselhável fazer a primeira radiografia 2 - 3 minutos após a administração do meio de contraste. Em recém-nascidos, lactentes e pacientes com disfunção renal, radiografias feitas mais tarde podem aumentar a visualização do trato urinário.

➤ **Doses para uso em cavidades corporais**

Durante artrografia e ERCP, as injeções de meio de contraste devem ser monitoradas por fluoroscopia.

- Recomendação de doses para exames individuais

A dose pode variar dependendo da idade, peso e condição geral do paciente. Também depende do problema clínico, técnica do exame e da região a ser investigada. As doses a seguir são apenas recomendações e representam doses médias para um adulto normal.

Artrografia:

5 - 15 mL de Ultravist® (iopromida) 300/370

ERCP:

A dose depende geralmente da questão clínica e da dimensão da estrutura a ser examinada.

Outros:

A dose depende geralmente da questão clínica e da dimensão da estrutura a ser examinada.

➤ **Informações adicionais sobre populações especiais**

- Recém-nascidos (< 1 mês) e lactentes (1 mês – 2 anos)

Lactentes (idade < 1 ano) e especialmente recém-nascidos são susceptíveis ao desequilíbrio eletrolítico e alterações hemodinâmicas. Deve-se ter precaução em relação



Science for a Better Life

à dose de meio de contraste a ser administrada, o desempenho técnico do procedimento radiológico e a condição do paciente.

- Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)

Em um estudo clínico, nenhuma diferença na farmacocinética da iopromida foi observada entre pacientes idosos (com 65 anos ou mais) e pacientes jovens. Além disso, nenhuma recomendação específica para ajuste de dose é necessária em pacientes idosos, além daqueles descritos em “8. Posologia e modo de usar”.

- Pacientes com insuficiência hepática

Eliminação de iopromida não é afetada pela insuficiência hepática tão somente cerca de 2% da dose é eliminada pelas fezes e iopromida não é metabolizada. Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática.

- Pacientes com insuficiência renal

Uma vez que a iopromida é excretada quase que exclusivamente na forma inalterada pelos rins, a eliminação de iopromida é prolongada em pacientes com insuficiência renal. Para reduzir o risco de insuficiência renal adicional induzida pelo meio de contraste em pacientes com insuficiência renal preexistente, a dose mínima possível deve ser usada nesses pacientes (veja também os itens “5. Advertências e precauções” e “3. Características farmacológicas - Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS:

➤ **Resumo do perfil de segurança**

O perfil de segurança global de Ultravist® (iopromida) está baseado nos dados obtidos dos estudos de pré-comercialização em mais de 3.900 pacientes e de pós-comercialização em mais de 74.000 pacientes, assim como em dados de relatos espontâneos e literatura.

As reações adversas observadas mais frequentemente ($\geq 4\%$) em pacientes recebendo Ultravist® (iopromida) são cefaleia, náusea e vasodilatação.

As reações adversas mais graves observadas em pacientes recebendo Ultravist® (iopromida) são choque anafilactoide, parada respiratória, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, acidente vascular cerebral, edema no cérebro, convulsão, arritmia, parada cardíaca, isquemia miocárdica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, bradicardia, cianose, hipotensão, choque, dispneia, edema pulmonar, insuficiência respiratória e aspiração.

➤ **Lista tabulada das reações adversas**

As reações adversas observadas com Ultravist® (iopromida) estão listadas na tabela abaixo. As reações estão classificadas de acordo com a classificação por Sistema Corpóreo MedDRA (MedDRA versão 13.0). O termo MedDRA mais apropriado foi utilizado para descrever determinada reação, seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas dos estudos clínicos são classificadas conforme suas frequências. As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

As reações adversas identificadas apenas durante a observação pós-comercialização e para qual a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.



Science for a Better Life

Tabela 1. Reações adversas relatadas em estudos clínicos ou durante a observação pós-comercialização em pacientes tratados com Ultravist® (iopromida)

Classificação no Sistema Corpóreo	Comum	Incomum	Rara	Desconhecida
Distúrbio do sistema imunológico		Hipersensibilidade/reações anafilactoides (choque anafilactóide ^{§*)}), parada respiratória ^{§*)} , broncoespasmo ^{*)} , edema laríngeo ^{*)} / faríngeo ^{*)} / na face, edema na língua ^{§)} , espasmo faríngeo ^{§)} / laríngeo, asma ^{§*)} , conjuntivite ^{§)} , lacrimejamento ^{§)} , espirros, tosse, edema na mucosa, rinite ^{§)} , rouquidão ^{§)} , irritação na garganta ^{§)} , urticária, prurido, angioedema)		
Distúrbios endócrinos				Distúrbio tireoidiano, crises tireotóxicas
Distúrbios psiquiátricos			Ansiedade	
Distúrbio do sistema nervoso	Tontura, cefaleia, disgeusia	Reações vasovagais, confusão, inquietação, parestesia/ hipoestesia, sonolência		Coma ^{*)} , isquemia/infarto cerebral ^{*)} , acidente vascular cerebral ^{*)} , edema no cérebro ^{a)} ^{*)} , convulsão ^{*)} , cegueira cortical transitória ^{a)} , perda de consciência, agitação, amnésia, tremor, distúrbios da fala, paresia/ paralisia
Distúrbios dos olhos	Turvação/ distúrbios da visão			
Distúrbios dos ouvidos e labirinto				Distúrbios auditivos
Distúrbios cardíacos	Dor no peito/ desconforto	Arritmia ^{*)}	Palpitações, parada cardíaca ^{*)} , isquemia miocárdica ^{*)}	Infarto do miocárdio ^{*)} , insuficiência cardíaca ^{*)} , bradicardia ^{*)} , taquicardia,



Science for a Better Life

				cianose^{*)}
Distúrbios vasculares	Hipertensão, vasodilatação	Hipotensão^{*)}		Choque^{*)}, eventos tromboembólicos^{a)}, vasoespasm^{a)}
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinal		Dispneia^{*)}		Edema pulmonar^{*)}, insuficiência respiratória^{*)}, aspiração^{*)}
Distúrbios gastrintestinais	Vômito, náusea	Dor abdominal		Disfagia, inchaço das glândulas salivares, diarreia
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				Condições bolhosas (por exemplo: síndrome de Stevens-Johnsons ou síndrome de Lyell), rash, eritema, hiperidrose
Distúrbio dos ossos, músculoesquelético e tecido conectivo				Síndrome de compartimento em caso de extravasamento^{a)}
Distúrbios renal e urinário				Insuficiência renal^{a)}, falência renal aguda^{a)}
Alterações gerais e condições no local de administração	Dor, reações no local da injeção (vários tipos ex.: dor, calor^{§)}, edema^{§)}, inflamação^{§)} e lesões dos tecidos moles^{§)} em caso de extravasamento), sensação de calor	Edema		Mal-estar, calafrios, palidez
Investigação				Flutuação da temperatura corpórea

^{*)} foram relatados casos de risco para a vida e/ou casos fatais

^{a)} somente uso intravascular

^{§)} identificado somente durante a observação pós-comercialização (frequência desconhecida)



Science for a Better Life

Adicionalmente às reações adversas listadas acima, as seguintes reações adversas foram relatadas com o uso para ERCP: elevação do nível das enzimas pancreáticas e pancreatite com frequência desconhecida.

A maioria das reações após uso em cavidades corporais ocorre algumas horas após a administração.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE:

Resultados de estudos de toxicidade aguda em animais não indicaram um risco de intoxicação aguda após o uso de Ultravist® (iopromida).

➤ Superdose intravascular

Sintomas podem incluir desequilíbrio hidroeletrólítico, insuficiência renal, complicações pulmonares e cardiovasculares.

Em caso de superdosagem intravascular acidental, é recomendado o monitoramento de fluidos, eletrólitos e da função renal. O tratamento da superdose deve ser direcionado para apoiar as funções vitais.

Ultravist® (iopromida) é dialisável (veja item “3. Características farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas”).

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS – 1.7056.0095

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF – SP nº 16.532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG

Berlim – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 – Socorro – São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS13





Science for a Better Life

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/06/2014		Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	623 mg/mL e 769 mg/mL solução injetável