

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ULTRAVIST® 300 (Iopromida)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección o infusión IV y en cavidades corporales.
Fortaleza:	623,40 mg
Presentación:	Estuche por un frasco ampolla de vidrio incoloro con 50 ó 100 mL. Estuche por 8 frascos de vidrio incoloro con 500 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BAYER AG, Leverkusen, Alemania.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BAYER AG, Berlín, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-03-181-V08
Fecha de Inscripción:	26 de noviembre de 2003
Composición:	
Cada mL contiene:	
Iopromida (eq. a 300 mg de Iodo)	623,40 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Ultravist 300 mg/ml está indicado en adultos para:

Realce del contraste en tomografía computarizada (TC)

Arteriografía convencional

Flebografía convencional de extremidades

Angiografía por sustracción digital (ASD)

Urografía intravenosa

Mamografía con contraste en mujeres adultas para evaluar y detectar lesiones de mamas conocidas o sospechadas, como complemento de la mamografía (con o sin ecografía) o como alternativa a la resonancia magnética (RM) cuando la RM está contraindicada o no está disponible.

Artrografía e histerosalpingografía

Ultravist 300 mg/ml está indicado en población pediátrica de 0-18 años para:

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC)

Angiografía por sustracción digital (ASD)

Urografía intravenosa

Arteriografía convencional

Flebografía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos (incluida alergia al yodo).

Hipertiroidismo clínico.

Precauciones:

Ver Advertencias y Precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para todas las indicaciones

Reacciones de Hipersensibilidad

Ultravist puede estar relacionado con reacciones anafilactoides/ de hipersensibilidad y otras reacciones idiosincráticas que se manifiestan como síntomas cardiovasculares, respiratorios o cutáneos.

Las reacciones similares a las alérgicas van desde un rango de leves a graves, incluyendo la aparición de shock (ver sección Reacciones Adversas). La mayoría de estas reacciones ocurren en la primera media hora, tras la administración. Sin embargo, pueden aparecer reacciones retardadas (tras horas o días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

Reacciones previas a medios de contraste

Historia de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se debe valorar cuidadosamente el balance riesgo/beneficio, particularmente de los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a alguno de sus excipientes, o con una historia de reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido a un incremento del riesgo de aparición de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones graves).

Sin embargo, dichas reacciones son variables e impredecibles.

Los pacientes que experimentan éstas reacciones mientras toman beta bloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con beta agonistas (ver sección Interacciones).

En caso de aparición de una reacción de hipersensibilidad grave, los pacientes con enfermedades cardiovasculares son más susceptibles a desenlaces graves o fatales.

Debido a la posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad graves después de la administración, se recomienda la observación de los pacientes una vez finalizado el procedimiento diagnóstico.

Es necesario que se dispongan de las medidas de urgencia adecuadas para todos los pacientes.

Si se administra premedicación en estos pacientes (con predisposición alérgica, con asma bronquial o con antecedentes de alergia a otros medios de contraste), se recomienda la utilización de un régimen con corticosteroides.

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)

Se han notificado, con una frecuencia no conocida y asociadas a la administración de iopromida, reacciones adversas cutáneas graves (RACG) tales como síndrome de Stevens-

Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que pueden ser potencialmente mortales o mortales.

Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y se debe vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas.

En niños, la presentación inicial de una erupción puede confundirse con una infección, y los médicos deben tener en cuenta la posibilidad de una reacción a iopromida en niños que desarrollen signos de erupción y fiebre.

La mayoría de estas reacciones se produjeron en un plazo de 8 semanas (AGEP, 1-12 días; DRESS, 2-8 semanas; SSJ/NET, entre 5 días y 8 semanas).

Si el paciente ha sufrido una reacción grave tal como SSJ, NET, AGEP o DRESS con el uso de iopromida, no se debe volver a administrar iopromida a este paciente en ningún momento.

Disfunción tiroidea

Se debe valorar cuidadosamente el balance riesgo/beneficio, particularmente en pacientes con diagnóstico o sospecha de hipertiroidismo o bocio, debido a que los medios de contraste iodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tirotóxicas. Si se planea administrar un medio de contraste iodado en estos grupos de pacientes de riesgo, se debería valorar la función tiroidea antes de la administración de Ultravist, y/o la medicación tirostática preventiva.

Se han notificado pruebas de función tiroidea indicativas de hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria tras la administración de contraste iodado en pacientes adultos y pediátricos. Debe evaluarse el riesgo potencial de hipotiroidismo en pacientes con enfermedades tiroideas conocidas o sospechadas antes de utilizar medios de contraste iodados.

Población pediátrica

Se ha observado la disfunción la función tiroidea caracterizada por hipotiroidismo o supresión tiroidea transitoria tras una o múltiples exposiciones a medios de contraste iodados (MCI) en pacientes pediátricos menores de 3 años. Se ha descrito una incidencia de entre el 1% y el 15% dependiendo de la edad de los sujetos y de la dosis del medio de contraste iodado y se observa con mayor frecuencia en neonatos y prematuros. Los neonatos también pueden estar expuestos a través de la madre durante el embarazo.

Una edad temprana, un peso muy bajo al nacer, la prematuridad, las enfermedades subyacentes que afectan a la función tiroidea, el ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos y las enfermedades cardíacas congénitas se asocian a un mayor riesgo de hipotiroidismo tras la exposición a MCI. Los pacientes pediátricos con afecciones cardíacas congénitas pueden presentar el mayor riesgo dado que a menudo requieren altas dosis de contraste durante procedimientos cardíacos invasivos. Una tiroides hipoactiva durante los primeros años de vida puede ser perjudicial para el desarrollo cognitivo y neurológico y puede requerir terapia de sustitución de la hormona tiroidea. El seguimiento de la función tiroidea tras la exposición a MCI debe realizarse de forma individualizada en función de los factores de riesgo subyacentes, especialmente en neonatos a término y prematuros.

Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un mayor riesgo de padecer complicaciones neurológicas relacionadas con la administración de iopromida. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes con la realización de angiografía cerebral y procedimientos relacionados.

Se ha notificado la aparición de encefalopatía con el uso de iopromida (ver sección 4.8). La encefalopatía por contraste se puede manifestar por síntomas y signos de disfunción

neurológica tales como cefalea, alteración visual, ceguera cortical, confusión, convulsiones, pérdida de coordinación, hemiparesia, afasia, inconsciencia, coma y edema cerebral. Los síntomas suelen aparecer entre minutos y horas después de la administración de iopromida y suelen resolverse en un plazo de días.

Debe tenerse cuidado en situaciones donde el umbral convulsivo esté disminuido, como historial de convulsiones previas o uso de cierta medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, pudiendo dar lugar a reacciones en el SNC, por ejemplo, encefalopatía.

Si se sospecha encefalopatía por contraste, se debe iniciar el tratamiento médico apropiado y no se debe repetir la administración de iopromida.

Hidratación

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en todos los pacientes antes de la administración de Ultravist por vía intraarterial o intravenosa (ver sección Advertencias y Precauciones, subsección Administración por vía intraarterial o intravenosa - Lesión renal aguda). Esto es especialmente importante en pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como en neonatos, niños lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada.

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, no se recomienda la hidratación profiláctica por vía intravenosa en pacientes con insuficiencia renal moderada (Tasa de Filtración Glomerular o TFG estimada 30-59 mL/min/1,73 m²), ya que no se han establecido beneficios adicionales para la seguridad renal. En los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada <30 mL/min/1,73 m²) y afecciones cardíacas concomitantes, la hidratación profiláctica por vía intravenosa puede dar lugar a un aumento de complicaciones cardíacas graves. Ver sección Advertencias y Precauciones, subsecciones Lesión renal aguda y Patología cardiovascular, y sección Reacciones Adversas Lista tabulada de reacciones adversas.

Ansiedad

Los estados de excitación, ansiedad y dolor intensos pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o intensificar las reacciones relacionadas con los medios de contraste. Se debe tener cuidado a fin de minimizar el estado de ansiedad en estos pacientes.

Pruebas previas a la administración del medio de contraste

No se recomienda la realización de pruebas de sensibilización mediante el empleo de pequeñas dosis de medio de contraste, dado que éstas no tienen valor predictivo alguno. Además, ocasionalmente las pruebas de sensibilización han provocado por sí mismas reacciones de hipersensibilidad graves e incluso mortales.

Pacientes de edad avanzada

Los trastornos neurológicos o la patología vascular subyacentes que se observan frecuentemente en los pacientes de edad avanzada aumentan el riesgo de reacciones adversas a los medios de contraste iodados.

Estado de salud muy deteriorado

La necesidad de la exploración debe ser valorada con mucho cuidado en pacientes con un estado de salud muy deteriorado.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg de peso); esto es esencialmente "exento de sodio".

Administración por vía intraarterial o intravenosa

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda post-contraste (LRA-PC), se presenta como una insuficiencia transitoria de la función renal, y puede ocurrir después de la administración por vía intraarterial o intravenosa de Ultravist. En algunos casos, puede aparecer una insuficiencia renal aguda.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej:

Insuficiencia renal preexistente (ver sección Posología, subsección Pacientes con insuficiencia renal)

Deshidratación (ver sección Advertencias y Precauciones, subsección Hidratación)

Diabetes mellitus

Mieloma múltiple / paraproteinemia

Dosis altas y/o repetidas de Ultravist.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (TFG estimada 44-30 mL/min/1,73 m²) o grave (TFG estimada <30 mL/min/1,73 m²) tienen mayor riesgo de sufrir una lesión renal aguda post-contraste (LRA-PC) con la administración de contraste intraarterial y la exposición renal de primer paso. Los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG estimada <30 mL/min/1.73 m²) tienen mayor riesgo de LRA-PC con la administración de contraste intravenoso o intraarterial con la exposición renal de segundo paso (ver sección Advertencias y Precauciones, subsección Hidratación).

Se puede administrar Ultravist para exploraciones radiológicas a los pacientes en diálisis, sin función renal residual, ya que los medios de contraste iodados se eliminan en el proceso de diálisis.

La exploración con medios de contraste se decidirá con un criterio muy riguroso en casos de alteraciones graves de las funciones hepática o renal (manteniendo al paciente debidamente hidratado).

Sólo se administrará si es absolutamente necesario en pacientes con alteraciones graves de la función renal incluyendo pacientes con enfermedad hepática grave con síndrome hepatorenal y a aquellos que van a ser sometidos a trasplante hepático, ya que pueden tener un retraso significativo en el aclaramiento del medio de contraste.

En pacientes con insuficiencia renal terminal, los medios de contraste no iónicos pueden eliminarse del organismo mediante hemodiálisis.

Diabetes mellitus

La administración de medios de contraste iodados en pacientes diabéticos con daño renal preexistente predispone a disfunción renal. Puede aparecer acidosis láctica en pacientes en tratamiento con biguanidas (ver sección Interacciones).

Patología cardiovascular

Hay un mayor riesgo de que se produzcan cambios hemodinámicos clínicamente relevantes y arritmias en pacientes con patología cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa.

La inyección intraarterial o intravenosa de Ultravist puede precipitar la aparición de un edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma tienen riesgo de desarrollar una crisis hipertensiva.

Pacientes con trastornos autoinmunes

Se ha informado de casos de vasculitis graves o de un síndrome de tipo Stevens-Johnson, en pacientes con trastornos autoinmunes previos.

Miastenia gravis

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia gravis.

Fenómenos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste radiológicos no iónicos es su escasa interferencia sobre las funciones fisiológicas normales. Como consecuencia de ello, su actividad anticoagulante *in vitro* es menor que la de los medios de contraste iónicos. Numerosos factores, además del medio de contraste, tales como la duración del procedimiento a realizar, el número de inyecciones, el tipo de material del catéter y de la jeringa, la patología subyacente del paciente y la medicación concomitante, pueden contribuir al desarrollo de acontecimientos tromboembólicos. Por consiguiente, todo ello debe ser tenido en cuenta cuando se lleve a cabo un procedimiento de cateterismo vascular, debiéndose prestar especial atención a la técnica angiográfica empleada e irrigar frecuentemente el catéter con suero salino fisiológico (añadiendo heparina, siempre que sea posible), así como minimizar la duración del procedimiento, con el objeto de minimizar el riesgo de acontecimientos tromboembólicos relacionados con el procedimiento diagnóstico realizado.

Se ha informado de que la utilización de jeringas de plástico en lugar de jeringas de cristal disminuye, pero no elimina, la posibilidad de que se produzcan fenómenos de coagulación *in vitro*.

Se aconseja tener precaución en los pacientes con homocistinuria debido al riesgo de inducir acontecimientos tromboembólicos.

Mieloma múltiple o paraproteïnemia de Waldestrom

Los pacientes con mieloma múltiple o paraproteïnemia de Waldestrom tienen una mayor predisposición a presentar una insuficiencia transitoria de la función renal tras la administración por vía intraarterial o intravenosa del medio de contraste. En raras ocasiones puede aparecer una insuficiencia renal aguda (ver insuficiencia renal).

Mamografía con contraste (CEM)

La mamografía con contraste conlleva una mayor exposición de la paciente a la radiación ionizante que la mamografía estándar. La dosis de radiación depende del grosor de la mama, del tipo de dispositivo mamográfico y de los ajustes del sistema del dispositivo. La dosis global de radiación de la CEM se mantiene por debajo del umbral definido por las directrices internacionales para la mamografía (por debajo de 3 mGy).

Artrografía e histerosalpingografía

Es necesario excluir toda posibilidad de embarazo antes de realizar una histerosalpingografía.

La inflamación de las trompas uterinas puede aumentar el riesgo de reacciones tras la histerosalpingografía.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Ultravist está basado en los datos obtenidos de estudios previos a la comercialización, en más de 3.900 pacientes y de estudios postautorización en más de 74.000 pacientes, así como de datos de notificación espontánea y de la bibliografía.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 4\%$) en pacientes recibiendo Ultravist son cefalea, náuseas y vasodilatación.

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes recibiendo Ultravist son shock anafiláctico, parada respiratoria, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, edema cerebral, convulsión, arritmias, parada cardíaca, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, bradicardia, cianosis, hipotensión, shock, disnea, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y aspiración.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Ultravist están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas de acuerdo con la clasificación de órgano-sistema. Para describir una determinada reacción, sus sinónimos y trastornos relacionados se utiliza el término MedDRA más apropiado.

Las reacciones adversas obtenidas de ensayos clínicos se clasifican de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencias están definidos de acuerdo con el siguiente convenio:

muy frecuentes: $\geq 1/10$

frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

muy raras: $< 1/10.000$

Las reacciones adversas identificadas únicamente durante el seguimiento post-comercialización, y para las cuales no se ha podido estimar ninguna frecuencia, se listan bajo "frecuencia no conocida".

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con Ultravist

Clasificación de órganos sistema	de del	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad/ anafilactoides (shock anafiláctico ^{§*} , parada respiratoria ^{§*} , broncoespasmo [*] , edema laríngeo [*] o faríngeo [*] o facial [*] o lingual [§] , espasmo [§] laríngeo [*] o faríngeo, asma ^{§*} , conjuntivitis [§] , lagrimeo [§] ,			

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
			estornudos, tos, edema de mucosas, rinitis ^s , ronquera ^s , irritación de garganta ^s , urticaria, prurito, angioedema)			
Trastornos endocrinos						Crisis tirotóxica, Trastorno tiroideo
Trastornos psiquiátricos				Ansiedad,		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Cefalea, Disgeusia	Reacción vasovagal, Estado confusional, Nerviosismo, Parestesia / hipoestesia, Somnolencia			Coma*, Isquemia o infarto* cerebral, Accidente cerebrovascular*, Edema cerebral ^{a*} , Convulsión*, Ceguera cortical transitoria ^a , Pérdida de la conciencia, Agitación, Amnesia, Temblor, Trastornos del habla, Paresia/parálisis, Encefalopatía por

Clasificación de órganos y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
						contraste
Trastornos oculares		Visión borrosa, alteraciones de la visión				
Trastornos del oído y del laberinto						Trastornos de audición
Trastornos cardiacos		Dolor/ malestar en el pecho	Arritmias*	Parada cardíaca*, Isquemia de miocardio*Palpitaciones,		Infarto de miocardio*, Insuficiencia cardíaca*, Bradicardia*, Taquicardia, Cianosis*
Trastornos vasculares		Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión*			Shock*, Fenómenos tromboembólicos ^a Vasoespasmos ^a
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea*			Edema pulmonar*, Insuficiencia respiratoria*, Aspiración*
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal			Disfagia, Agrandamiento de las glándulas salivales, Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Reacciones cutáneas bullosas

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
						(p.ej. Síndrome de Stevens Johnson's o de Lyell), Rash, Eritema, Hiperhidrosis, Pustulosis exantemática generalizada aguda, Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Síndrome compartimental en caso de extravasación ^a
Trastornos renales y urinarios						Insuficiencia renal ^a Fallo renal agudo ^a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos, p. ej. dolor, sensación de calor [§] , edema [§] ,	Edema			Malestar general, Escalofríos, Palidez,

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy Raras	Frecuencia no conocida
		inflamación [§] y lesión [§] del tejido blando en caso de extravasación), Sensación de calor				
Exploraciones complementarias						Fluctuaciones de la temperatura corporal

**Se han notificado casos mortales o que han puesto en peligro la vida.*

^a Sólo con la administración por vía intraarterial o intravenosa

[§] Reacciones identificadas sólo durante el seguimiento post-comercialización (frecuencia no conocida)

La mayoría de las reacciones después del uso del medio de contraste en cavidades corporales aparecen algunas horas después de la administración.

Efectos de clase

La anestesia general está indicada para realizar la exploración en algunos pacientes seleccionados; sin embargo, se ha descrito una alta incidencia de reacciones adversas en dichos pacientes, que se ha atribuido a la incapacidad del paciente para distinguir entre reacciones adversas propiamente dichas y efectos hipotensivos de la anestesia que prolonga el tiempo de circulación e incrementa la duración de la exposición al medio de contraste.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Posología y modo de administración:

Posología

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones y representan las dosis habituales para un adulto de 70 kg de peso. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	
Arteriografía Convencional			

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	Administración por vía intraarterial o intravenosa.
cayado aórtico	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
vascular selectiva	6 – 15 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
carotidea retrógrada	30 – 40 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Aortografía Convencional			
torácica	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
abdominal	40 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Arteriografía de Extremidades			
superiores	6 – 12 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
inferiores	20 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Flebografía de Extremidades			
superiores	14 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
inferiores	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)			
<u>intravenosa</u>	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
	Velocidad del flujo: 8 - 12 ml/seg en la vena cubital; 10-20 ml/seg por catéter en la vena cava únicamente para la visualización de los grandes vasos del tronco. Puede reducirse la cantidad de medio de contraste presente en las venas y ser a la vez diagnóstica, administrando una solución isotónica de cloruro sódico en bolo inmediatamente después.		
<u>intraarterial</u>	2 – 25 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto más selectiva sea la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.		

Indicación	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total	
Tomografía Computarizada (TC)			
craneal	1,0 - 2,0 ml/kg.p.c	1,5 g l por kg.p.c.	
de cuerpo entero	1,0 - 2,0 ml/kg.p.c	1,5 g l por kg.p.c.	
	Las dosis necesarias del medio de contraste y sus velocidades de administración dependen del órgano a estudiar, del problema diagnóstico planteado y, en especial, de los distintos tiempos de exploración y reconstrucción de la imagen de los escáneres utilizados.		
Urografía Intravenosa	0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c.	1,5 g l por kg.p.c.	
	Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con la función renal restringida, si se considera necesario.		
Mamografía con contraste (CEM)	1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g l por kg.p.c.	Administración por vía intravenosa
Artrografía	3 - 15 ml	15 ml	Administración por vía intraarticular. El uso repetido no está autorizado para esta indicación.
Histerosalpingografía	10 - 25 ml	25 ml	Administración por vía intrauterina. El uso repetido no está autorizado para esta indicación.

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad):

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica (menor de 18 años de edad):

Las dosis indicadas a continuación constituyen únicamente recomendaciones. Las dosis se expresan para inyección única o por kilo de peso corporal (kg p.c.).

La reducida capacidad de concentración fisiológica de la nefrona, todavía inmadura, de los riñones infantiles, obliga a administrar dosis relativamente elevadas del medio de contraste para la urografía intravenosa en relación con el resto de indicaciones, tal y como se indica en la tabla a continuación.

Indicación	Población pediátrica	Dosis recomendada (inyección única)	Vía de administración
Urografía Intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes)	1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años)	1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años)	0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c	
	Población pediátrica de 11 a 18 años	0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c	
Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Dosis recomendada 1 - 3 ml/kg.p.c. En casos extremos se puede administrar un volumen máximo de 125 ml.	Administración intravenosa
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial e intravenosa
Flebografía	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Volumen máximo: 3 ml/Kg p.c.	Administración intravenosa

Arteriografía Convencional	De 0 a 18 años	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños de 28 días y menores de 28 días, volumen máximo: 4 ml/Kg p.c. Niños de 29 días y mayores de 29 días, volumen máximo: 5 ml/Kg p.c.	Administración intraarterial
-----------------------------------	----------------	--	------------------------------

Recién nacidos (<1 mes) y niños lactantes (de 1 mes a 2 años):

Los niños menores de 1 año de edad, y especialmente los recién nacidos, son susceptibles de padecer trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas. Se deberá prestar especial atención en lo relacionado con la dosis del medio de contraste a administrar, con la técnica del procedimiento radiológico y con el estado del paciente.

Las dosis recomendadas en neonatos, niños lactantes, niños pequeños y población pediátrica de 11 a 18 años, no deben sobrepasarse

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario realizar un ajuste de la dosis. Véase advertencias y precauciones en sección Advertencias y Precauciones.

Pacientes con insuficiencia renal:

Debido a que la iopromida es excretada casi exclusivamente de forma inalterada por los riñones, la eliminación de iopromida se encuentra prolongada en pacientes con insuficiencia renal. A fin de reducir el riesgo de lesión renal adicional inducida por el medio de contraste, en pacientes con insuficiencia renal pre-existente, se debe emplear la menor dosis diagnóstica (ver también sección Advertencias y Precauciones).

Forma de administración

Información general:

Recomendaciones dietéticas

Se puede mantener una dieta normal hasta dos horas antes de la administración del medio de contraste. Durante las 2 horas previas a la administración, el paciente debe abstenerse de comer para reducir el riesgo de aspiración ya que las náuseas y vómitos son posibles reacciones adversas conocidas de estos medios de contraste.

Calentamiento del medio de contraste previo a su administración

Los medios de contraste que se calientan a la temperatura corporal antes de su administración se toleran mejor y pueden administrarse más fácilmente debido a la disminución de su viscosidad. Para más información ver sección Precauciones especiales de eliminación.

Administración por vía intraarterial e intravenosa:

La administración por vía intraarterial e intravenosa de este medicamento debe realizarse exclusivamente por personal autorizado. La prueba debe realizarse bajo supervisión médica.

Se recomienda insertar una cánula o catéter intravascular flexible con el fin de disponer, en caso de emergencia, de acceso intravenoso inmediato durante toda la exploración. La administración por vía intraarterial o intravenosa del medio de contraste debe realizarse, a ser posible, con el paciente en decúbito supino. El paciente deberá mantenerse en esta posición y en observación durante al menos 30 minutos después de la administración, dado que la mayoría de las reacciones adversas ocurren durante dicho periodo.

En los pacientes que padezcan una marcada insuficiencia cardiovascular o renal y en aquellos que presenten un estado general deteriorado, la dosis del medio de contraste a administrar debe ser la menor posible. En estos pacientes se recomienda vigilar la función renal durante al menos los 3 días siguientes a la exploración. La posología debe adaptarse a la edad, al peso corporal, al problema clínico motivo de la exploración y a la técnica diagnóstica a realizar.

Entre inyecciones separadas debe darse el tiempo suficiente para que, en el organismo, el paso intravascular de líquido intersticial permita normalizar el aumento de la osmolalidad sérica. En el caso de situaciones especiales en el adulto, en las que sea necesario sobrepasar una dosis total de 300 a 350 ml, debe realizarse una reposición hídrica y posiblemente electrolítica.

La extravasación del medio de contraste puede, en raras ocasiones, provocar dolor local y edema que normalmente remite sin secuelas. Sin embargo, se ha descrito inflamación e incluso necrosis tisular. Se recomienda elevar y enfriar el lugar afectado como medida de rutina. Puede ser necesaria la descompresión quirúrgica en casos de síndrome compartimental.

En la Tomografía Computarizada, siempre que se pueda, se debe inyectar Ultravist en forma de bolo intravenoso, preferentemente mediante el empleo de un inyector. Sólo para los escáneres lentos se debe administrar aproximadamente la mitad de la dosis total en forma de bolo y el resto durante los 2 - 6 minutos siguientes para garantizar unos niveles en sangre relativamente constantes, aunque no máximos.

La TC helicoidal permite con la técnica de corte único y en especial con la de multicorte, la rápida adquisición de datos durante una única apnea. Para optimizar el efecto del bolo administrado por vía intravenosa en la región de interés (pico, tiempo y duración de la intensificación del contraste), se recomienda encarecidamente el empleo de un inyector automático y el seguimiento del bolo.

En la TC craneal, para realzar el contraste en malformaciones vasculares arteriovenosas, hemangiomas o en meningiomas muy vascularizados, se recomienda realizar la exploración alrededor de 0-5 minutos después de terminada la infusión; en los tumores malignos intracraneales, muy vascularizados, alrededor de 5 minutos y en los poco vascularizados, entre 10 y 15 minutos. Las diferencias se explican en virtud de los distintos tiempos de repleción máxima, propios de cada tejido patológico.

Mamografía con contraste (CEM): Ultravist debe inyectarse por vía intravenosa, preferiblemente utilizando un inyector automático. La adquisición de imágenes comienza aproximadamente 2 minutos después de la administración del medio de contraste.

Método de administración y exploración diagnóstica para la urografía intravenosa:

Si se siguen las directrices posológicas anteriores y se inyecta Ultravist 300 durante 1 - 2 minutos, normalmente el parénquima renal se opacifica de forma intensa tras 3-5 minutos y la pelvis renal con el tracto urinario en 8 a 15 minutos, tras el comienzo de la administración. Dentro de estos intervalos, se debe elegir el tiempo más próximo a la inyección para los pacientes más jóvenes y el tiempo más alejado para los de mayor edad.

En recién nacidos, lactantes y niños pequeños, se recomienda realizar la primera radiografía, a los 2 - 3 minutos después de la administración del medio de contraste.

Artrografía e histerosalpingografía:

Este medicamento debe administrarse exclusivamente por vía intraarticular o intrauterina.

La administración intraarticular o intrauterina de este medicamento debe realizarse exclusivamente por personal autorizado. La prueba debe realizarse bajo supervisión médica.

Durante la artrografía y la histerosalpingografía se recomienda realizar las inyecciones del medio de contraste bajo control fluoroscópico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Biguanidas (metformina): En pacientes con insuficiencia renal aguda o insuficiencia crónica grave, la eliminación de biguanidas puede verse disminuida, dando lugar a la acumulación y desarrollo de acidosis láctica. Como el uso de Ultravist puede dar lugar a una insuficiencia renal o un agravamiento de la misma, los pacientes tratados con metformina pueden tener un riesgo más elevado de desarrollar acidosis láctica, especialmente aquellos con insuficiencia renal previa (ver sección Advertencias y Precauciones, subsección Administración por vía intraarterial o intravenosa - Lesión renal aguda). En base a las mediciones de la función renal, se debe considerar la necesidad de interrumpir la administración de metformina.

Neurolépticos, analgésicos, antieméticos, antihistamínicos y sedantes del grupo fenotiazínico:

Se debe evitar completamente el tratamiento concomitante con estos medicamentos ya que rebajan el umbral epileptógeno. Cuando sea posible, la terapia con los fármacos mencionados debe suspenderse al menos 48 horas antes de la exploración neurorradiológica, pudiéndose recomenzar no antes de las 12 horas posteriores al reconocimiento. No se debe interrumpir el tratamiento con fármacos anticonvulsivos y debe administrarse en óptimas dosificaciones.

Betabloqueantes:

Los pacientes con predisposición alérgica, asma bronquial o con antecedentes de alergia a otros medios de contraste, que presentan reacciones de hipersensibilidad mientras toman beta-bloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con agonistas de los receptores beta (ver sección Advertencias y Precauciones).

Interleukina-2: Los tratamientos previos (de hasta varias semanas) con interleukina-2 se han asociado con un incremento del riesgo de aparición de reacciones retardadas a Ultravist.

Medios de contraste colecistográficos orales: No existe evidencia de interacción con los medios de contraste eliminados por vía renal.

Diuréticos: Debido al riesgo de deshidratación provocada por los diuréticos, antes de administrar el medio de contraste yodado la rehidratación salina para minimizar el riesgo de insuficiencia renal aguda es necesaria.

Interferencias con pruebas analíticas: Los medios de contraste yodados pueden interferir con los estudios de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas. Los resultados de PBI (yodo fijado a proteínas) y los estudios de captación de yodo radiactivo, que dependen de la estimación del yodo, no pueden reflejar con exactitud la función tiroidea hasta los 16 días siguientes a la administración de medios de contraste yodados. Sin embargo, estos no influyen sobre las pruebas de función tiroidea que no dependen de las estimaciones del yodo, por ejemplo los ensayos de captación de la resina T3 y la tiroxina libre o total (T4).

Así mismo las concentraciones elevadas de medios de contraste en suero y orina pueden interferir con el análisis de bilirrubina, proteínas y sustancias inorgánicas (hierro, cobre,

calcio y fosfatos). Se recomienda que no se realicen estas determinaciones en las primeras 24 horas después de la exploración.

Radiofármacos: El diagnóstico y tratamiento de alteraciones tiroideas con radiofármacos tireotrópicos deben ser retrasados durante varias semanas después de la administración de Ultravist debido a la disminución de la captación del radiofármaco.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios bien controlados en mujeres embarazadas.

Tras la aplicación diagnóstica de iopromida en humanos, los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos en el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Debe valorarse la relación riesgo-beneficio antes de administrar un contraste iodado teniendo en cuenta la sensibilidad del tiroides fetal por el yodo, ya que la sobrecarga aguda de yodo tras la administración de un contraste iodado a la madre puede provocar disfunción tiroidea fetal.

Lactancia:

No se ha investigado la seguridad de Ultravist en lactantes. La excreción de los medios de contraste en la leche humana es escasa. No es previsible daño alguno para el lactante (ver también sección Advertencias y Precauciones - Disfunción tiroidea).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobredosis:

Los resultados de estudios de toxicidad aguda en animales no indican un riesgo de intoxicación aguda tras la administración de Ultravist

Sobredosis por vía intraarterial o intravenosa:

Los síntomas pueden incluir alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, fallo renal, complicaciones cardiovasculares y pulmonares.

En caso de sobredosis intraarterial o intravenosa accidental se recomienda monitorizar la función renal y el balance hidroelectrolítico. El tratamiento de la sobredosis debe ir dirigido hacia el soporte de las funciones vitales.

Ultravist es dializable.

En caso de una sobredosis intraarterial o intravenosa accidental en humanos, la pérdida de agua y electrolitos debe compensarse mediante infusión. La función renal debe vigilarse durante al menos los 3 días siguientes a la realización de la prueba. Si es necesario, se puede utilizar la hemodiálisis para eliminar del organismo del paciente la mayor parte del medio de contraste.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: V08AB05

Grupo farmacoterapéutico: V:Varios, V08: Medios de contraste, V08A: Medios de contraste para rayos X, Iodados, V08AB: Medios de contraste para rayos X de baja osmolaridad, hidrosolubles y nefrotrópicos.

El compuesto que proporciona el contraste en las formulaciones de Ultravist es la iopromida, un derivado del ácido isoftálico triiodado en el que el yodo firmemente unido absorbe los

rayos-X. La iopromida es un medio de contraste radiológico triiodado, no iónico, hidrosoluble, con un peso molecular de 791,12.

Mamografía con contraste (CEM)

Nueve estudios, que incluían a 1.531 pacientes, se centraron en el rendimiento diagnóstico en entornos clínicos relevantes.

En estudios que evaluaron lesiones sospechosas, la CEM mostró una sensibilidad del 96,9% al 100% y una especificidad del 69,7% al 87%, en comparación con la mamografía digital con una sensibilidad de 96,9% y una especificidad de 42,0%.

En los estudios que evaluaron la fiabilidad de la CEM en comparación con otras modalidades diagnósticas, la CEM mostró una sensibilidad del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100% en comparación con la RM (93% y 65%, $p=0,04$ y $p<0,001$, respectivamente).

En comparación con la mamografía digital de campo completo (MDCC) combinada con ecografía, la CEM mostró una sensibilidad del 92,3% frente al 89,8%, $p<0,05$, un valor predictivo positivo (VPP) (93% frente al 88,7%, $p<0,01$) y fiabilidad (90,2% frente al 87%, $p<0,05$).

En las pacientes con contraindicaciones para la RM, tanto la clasificación por mamografía y por CEM se correlacionaron significativamente con la clasificación histopatológica. La CEM mostró una sensibilidad del 98,8% y una especificidad del 54,55% frente al 89,16% y el 36,36% respectivamente para la mamografía.

En estudios que evaluaron la valoración prequirúrgica y la estadificación del cáncer de mama, la CEM demostró una sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y fiabilidad del 93%, 98%, 90%, 98% y 97%, respectivamente. La CEM cambió el plan quirúrgico establecido en el 18,4% de los casos.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Distribución

Tras su administración por vía intraarterial o intravenosa, Ultravist se distribuye muy rápidamente en el espacio extracelular, con una semivida plasmática de 3 minutos.

La unión a proteínas plasmáticas con una concentración en plasma de 1,2 mg l/ml es de un $0,9\pm0,2$ %. No atraviesa la barrera hematoencefálica intacta, pero sí atraviesa la barrera placentaria del conejo en una pequeña cantidad. 5 minutos después de la inyección intravenosa en embolada (entre 1 y 5 minutos) de Ultravist 300, un 28 ± 6 % de la dosis se encontró en el volumen total de plasma, con independencia de la dosis administrada. Tras la administración por vía intratecal del medio de contraste, se observó una concentración máxima de yodo, a las 3,8 horas, del 4,5 % de la dosis administrada, por volumen total de plasma.

Metabolismo

No se detectó metabolito alguno en el hombre tras la administración de Ultravist, a las dosis clínicamente relevantes.

Eliminación

La semivida de eliminación en pacientes con una función renal normal es de aproximadamente 2 horas, con independencia de la dosis administrada. A las dosis recomendadas para fines diagnósticos, la filtración de Ultravist es exclusivamente glomerular. La excreción renal es de aproximadamente el 18 %, 60 % y 92 % de la dosis administrada a los 30 minutos, 3 horas y 24 horas de la administración del medio de contraste, respectivamente. El aclaramiento total fue de 103 ml/min para la concentración de 370 mg l/ml.

Poblaciones especiales de pacientes

En pacientes con insuficiencia renal terminal, los medios de contraste no iónicos pueden eliminarse del organismo mediante hemodiálisis.

La eliminación del medio de contraste en pacientes con alteraciones de la función hepática no se ve afectada, ya que sólo un 1,5 % de la dosis se excreta por las heces después de tres días de su administración.

Características en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica

La farmacocinética del gadobutrol en población pediátrica < 18 años y en adultos es similar (ver sección Posología).

Se ha realizado un estudio de fase I/III a dosis única en población pediátrica < 18 años. La farmacocinética fue evaluada en 130 pacientes pediátricos de 2-< 18 años y en 43 pacientes pediátricos de < 2 años (incluyendo neonatos a término). Se demostró que el perfil farmacocinético (PK) del gadobutrol en niños de todas las edades es similar al de los adultos resultando en valores similares del área bajo la curva (AUC), del aclaramiento plasmático normalizado de peso corporal (CL_{tot}) y del volumen de distribución (V_{ss}), así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción. Aproximadamente el 99% (valor medio) de la dosis fue eliminada en la orina a las 6 horas (esta información fue obtenida del grupo de edad de 2 a < 18 años).

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Debido a cambios fisiológicos en la función renal con la edad, en los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años y mayores) la exposición sistémica se incrementó en un 33% (hombres) y 54 % (mujeres) y la vida media terminal de aproximadamente 33% (hombres) y 58% (mujeres).

El aclaramiento plasmático se reduce aproximadamente un 25% (hombres) y 35% (mujeres), respectivamente. La recuperación de la dosis administrada en orina fue completa después de 24 horas en todos los voluntarios y no se encontró diferencia entre voluntarios sanos de edad avanzada y más jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media plasmática del gadobutrol se prolonga debido a la baja filtración glomerular. La vida media terminal se prolongó en 5,8 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) y se alargó hasta 17,6 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min). El aclaramiento plasmático se redujo a 0.49 ml/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) y a 0.16 ml/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min). Se observó una completa recuperación en la orina dentro de las 72 horas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, al menos el 80% de la dosis administrada fue recuperada en la orina dentro de los 5 días (ver también secciones Posología y Advertencias y Precauciones).

En pacientes que requieren diálisis, gadobutrol fue removido casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Ultravist debe ser calentado a la temperatura corporal antes de su administración.

Inspección

El medio de contraste debe inspeccionarse visualmente antes de su uso y no debe administrarse en caso de que se haya producido una alteración de su color, se evidencie la aparición de partículas en suspensión (incluyendo cristales), o en caso de que el envase esté defectuoso.

Frascos (≤ 100 ml)

La solución del medio de contraste no debe ser extraída a la jeringa, ni el frasco debe ser conectado al equipo de perfusión, hasta inmediatamente antes de la exploración.

El tapón de goma no debe ser perforado más de una vez, para evitar que grandes cantidades de micropartículas procedentes del tapón pasen a la solución. Se recomienda la utilización de cánulas de punta larga y un diámetro máximo de 18 G para perforar el tapón y extraer el medio de contraste (son particularmente apropiadas las cánulas especiales de extracción con una abertura lateral).

La solución del medio de contraste no utilizada en una exploración debe ser desechada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Envases de gran volumen (500 ml, únicamente para la administración por vía intraarterial o intravenosa)

La extracción múltiple del medio de contraste debe ser realizada con un equipo autorizado para la administración múltiple. Los autoinyectores/bombas no deben utilizarse en niños pequeños.

El tapón de goma del frasco no debe ser perforado más de una vez, para evitar que grandes cantidades de micropartículas procedentes del tapón pasen a la solución.

El medio de contraste debe ser administrado mediante un inyector automático, o mediante otro procedimiento aprobado que asegure la esterilidad del medio de contraste.

La conexión desde el inyector al paciente (tubo del paciente) debe ser sustituida con cada paciente, con objeto de evitar cualquier contaminación posible.

Los tubos de conexión y todas las partes desechables del sistema de inyección deben ser desechadas cuando el frasco para perfusión esté vacío o 10 horas después de la primera apertura del envase.

Es imprescindible seguir las instrucciones complementarias suministradas por los fabricantes de los respectivos materiales empleados.

El contraste que permanece en el envase de Ultravist abierto, debe ser desechado diez horas después de que se haya abierto el envase. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de diciembre de 2024.