

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultravist 150 mg/ml soluzione iniettabile

Ultravist 240 mg/ml soluzione iniettabile

Ultravist 300 mg/ml soluzione iniettabile

Ultravist 370 mg/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

	Ultravist 150 mg/ml Soluzione iniettabile	Ultravist 240 mg/ml Soluzione iniettabile	Ultravist 300 mg/ml Soluzione iniettabile	Ultravist 370 mg/ml Soluzione iniettabile
Principio attivo				
Iopromide pari a iodio	311,7 mg/ml 150,0 mg/ml	498,7 mg/ml 240,0 mg/ml	623,4 mg/ml 300,0 mg/ml	768,9 mg/ml 370,0 mg/ml

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Caratteristiche chimico-fisiche:

Lo iopromide, la sostanza determinante il contrasto di Ultravist, è un mezzo di contrasto per raggi-X triodato, non ionico, solubile in acqua, con un peso molecolare di 791.12.

Le caratteristiche fisico-chimiche della soluzione iniettabile di Ultravist alle concentrazioni riportate sotto sono:

Concentrazione di iodio (mg/ml)	150	240	300	370
Osmolalità (osm/kg H ₂ O) a 37 °C	0.33	0.48	0.59	0.77
Viscosità (mPa·s) a 20 °C	2.3	4.9	8.9	22.0
a 37 °C	1.5	2.8	4.7	10.0
Densità (g/ml) a 20 °C	1.164	1.263	1.328	1.409
a 37 °C	1.158	1.255	1.322	1.399
pH	6.5-8.0	6.5-8.0	6.5-8.0	6.5-8.0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Angiografia, angiografia digitalizzata per sottrazione (DSA) per via venosa ed arteriosa, contrast enhancement in tomografia computerizzata, urografia, visualizzazione delle cavità corporee (con esclusione della mielografia, ventricolografia, cisternografia).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

Informazioni che devono essere conosciute prima dell'uso:

Al momento dell'esame il paziente deve essere digiuno da almeno sei otto ore e sufficientemente idratato.

Nei lattanti non devono essere usati lassativi e non si deve attuare il digiuno protratto. In urografia ed angiografia addominale la resa contrastografica sarà migliore se nell'intestino non vi saranno scorie alimentari o gas. Pertanto nelle 24 ore precedenti l'esame sono da evitarsi alimenti che producano scorie o meteorismo.

E' opportuno tranquillizzare il paziente con il colloquio o con i farmaci per evitare stati d'ansia, che aumentano il rischio di effetti collaterali gravi.

I pazienti ai quali devono essere somministrati MDC organoiodati per via intravascolare devono essere intervistati sull'eventuale presenza di gravidanza in atto, allattamento, allergie, eventuali terapie in atto comprese quelle di automedicazione e di tutte le altre situazioni rientranti tra le controindicazioni e precauzioni d'impiego.

I mezzi di contrasto che sono riscaldati prima della somministrazione sono meglio tollerati e possono essere iniettati più facilmente poiché la viscosità è ridotta.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 6.6.

Regime di somministrazione

Dosaggio per uso intravascolare

La dose viene stabilita in base ad età, peso, gittata cardiaca, condizioni generali del paziente, quesito diagnostico, tecnica d'esame, estensione della zona da esaminare.

ANGIOGRAFIA

Nella tabella seguente vengono suggeriti alcuni dosaggi:

ESAME	DOSE (ml)	ULTRAVIST (mg iodio/ml)
◆ Angiografia cerebrale		
angiografia dell'arco aortico	50-80	300
angiografia carotidea retrograda	30-40	300
angiografia selettiva	6-15	300
◆ Aortografia toracica	50-80	300
◆ Aortografia addominale	40-60	300

◆ <u>Angiografia degli arti superiori:</u>		
arteriografia	8-12	300
flebografia	50-60	240
	15-30	300
<u>arti inferiori:</u>		
arteriografia	20-30	300
flebografia	50-80	240
	30-60	300
◆ Angiocardiografia selettiva, nelle singole cavità cardiache	40-60	370
◆ coronaroangiografia	5-8	370

ANGIOGRAFIA DIGITALIZZATA PER SOTTRAZIONE (DSA)

DSA ENDOVENOSA

Per la visualizzazione dei grossi vasi e delle arterie polmonari, del collo, della testa, dei reni e degli arti si suggerisce di iniettare a bolo per via endovenosa 30-60 ml di Ultravist 300 o 370 (8-12 ml/sec. nella vena cubitalis; 10-20 ml/sec. mediante catetere nella vena cava). L'eventuale iniezione successiva a bolo di 20-40 ml di soluzione fisiologica riduce il tempo di contatto del mezzo di contrasto con l'endotelio vasale.

DSA ENDOARTERIOSA

Nella DSA per via endoarteriosa vengono suggeriti volumi di soluzione di mezzo di contrasto e concentrazioni di iodio inferiori a quelli impiegati per via endovenosa. Quanto più selettiva è l'angiografia, tanto minore può essere la dose di Ultravist da somministrare. Questa tecnica è pertanto raccomandata nei pazienti con ridotta funzionalità renale. In particolare, per visualizzare le arterie del capo, del collo e degli arti si suggeriscono più iniezioni dirette o con catetere di 10-40 ml di Ultravist 150 o 240 a seconda del diametro dei vasi da esaminare. Dosi più elevate di Ultravist 150 (circa 200 ml) possono essere necessarie in alcuni casi per visualizzare i vasi degli arti inferiori (per esempio nel caso di indagini radiografica ad entrambi gli arti).

FUNZIONALITÀ DELLO SHUNT IN DIALISI

Ultravist 150 è anche indicato per controllare la funzionalità dello shunt in dialisi. A questo scopo è in genere utile la somministrazione di circa 10 ml di mezzo di contrasto.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

TC CEREBRALE

Per il contrast enhancement di neoplasie ed altre lesioni sono raccomandati i seguenti dosaggi:

Ultravist 240: 1,5 - 2,5 ml/Kg di peso corporeo

Ultravist 300: 1 - 2 ml/Kg di peso corporeo

Ultravist 370: 1 - 1,5 ml/Kg di peso corporeo

La seguente tabella suggerisce i tempi medi di inizio delle scansioni.

Tipo di lesione	Tempo di inizio delle scansioni dopo la fine della somministrazione
Malformazioni arterovenose, aneurismi od altri processi patologici vasali	Subito o al massimo fino a 5 minuti
Neoplasie molto vascolarizzate	Fino a 5 minuti o poco più
Lesioni poco vascolarizzate	10 - 15 minuti

La differenza nei tempi di inizio delle scansioni è dovuta al fatto che il picco ematico del mezzo di contrasto si ottiene subito dopo la somministrazione, mentre nei singoli tessuti patologicamente alterati la concentrazione massima è raggiunta in tempi diversi.

Con uno scanner lento una dose di 100 ml somministrata con tecnica bifasica (50 ml in circa 3 minuti ed il resto in circa 7 minuti) consente di mantenere un livello ematico relativamente costante per un certo tempo, anche se meno elevato. Le scansioni devono essere iniziate dopo la fine della prima fase di somministrazione.

TC TOTAL BODY

Le dosi di Ultravist e la velocità di somministrazione dipendono dagli organi da esaminare, dal quesito diagnostico e, in particolare, dal tipo di scanner a disposizione.

UROGRAFIA

ADULTI

Il modesto effetto diuretico osmotico di Ultravist consente un'elevata concentrazione urinaria del mezzo di contrasto, per cui è possibile ottenere un'ottima visualizzazione della pelvi e del sistema dei calici. Se il quesito diagnostico richiede anche un adeguato riempimento degli ureteri, la dose non dovrebbe essere inferiore ad 1 ml/Kg di Ultravist 300 (0,8 ml/Kg di Ultravist 370, 1,3 ml/Kg di Ultravist 240). In casi particolari, ad esempio nei soggetti con sfavorevoli condizioni di escrezione, la dose può essere aumentata.

BAMBINI

La naturale ridotta capacità concentrante del rene infantile a causa del nefrone ancora immaturo necessita di dosi relativamente alte di mezzo di contrasto. Con l'impiego di Ultravist 300 si suggeriscono, pertanto, i seguenti dosaggi:

Neonati: 1,2 g iodio/Kg di peso corporeo, corrispondenti a 4,0 ml/Kg di peso corporeo

Infanti: 1,0 g iodio/Kg di peso corporeo, corrispondenti a circa 3,0 ml/Kg di peso corporeo

Bambini piccoli: 0,5 g iodio/Kg di peso corporeo, corrispondenti a circa 1,5 ml/Kg di peso corporeo

TEMPI DI SCANSIONE

Quando tali dosaggi vengono osservati ed Ultravist 300-370 è iniettato in 1-2 minuti (3-5 minuti con Ultravist 240), nella maggior parte dei casi risultano ben contrastati il parenchima renale 3-5 minuti dopo l'inizio della somministrazione (5-10 minuti con

Ultravist 240) e la pelvi renale con le vie urinarie dopo 8-15 minuti (12-20 minuti con Ultravist 240). Per i pazienti più giovani si sceglierà l'intervallo più breve, per i più anziani quello più lungo. Negli infanti e nei bambini piccoli si consiglia di effettuare la prima scansione precocemente, a circa 2 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. Se la visualizzazione non è sufficiente, sono necessarie riprese successive.

VISUALIZZAZIONE DI CAVITÀ CORPOREE

Si suggeriscono le seguenti dosi:

Artrografia: Ultravist 240-300-370, 2-15 ml.

Isterosalpingografia: Ultravist 240-300, 10-25 ml

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Neonati e prima infanzia

I bambini al di sotto dell'anno di età e specialmente i neonati sono particolarmente sensibili allo squilibrio elettrolitico ed alle alterazioni emodinamiche. Si deve prestare attenzione alla dose del mezzo di contrasto da somministrare, all'esecuzione tecnica della procedura radiologica ed alle condizioni del paziente.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

L'eliminazione della iopromide non è influenzata da una funzione epatica ridotta, in quanto solo circa il 2% della dose è eliminato nelle feci e la iopromide non viene metabolizzata. Non si rendono, pertanto, necessari aggiustamenti di dosaggio in questa categoria di pazienti.

Pazienti con compromissione della funzione renale

Poiché la iopromide viene escreta pressoché esclusivamente in forma immodificata per via renale, la sua eliminazione è più lenta nei pazienti con funzione renale compromessa. Nei pazienti con preesistente compromissione della funzione renale, per ridurre il rischio di una ulteriore riduzione della funzione renale indotta dal mezzo di contrasto dev'essere usata la dose minima possibile (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai mezzi di contrasto idrosolubili e/o allo iodio o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le indicazioni

L'impiego di prodotti organoiodati dev'essere limitato a quei casi nei quali esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in relazione alla situazione clinica del soggetto, in particolare in relazione a stati morbosi a carico dell'apparato cardiocircolatorio, uropoietico ed epatobiliare.

Situazioni che sottopongono il paziente ad alto rischio di effetti indesiderati gravi e nelle quali è necessario valutare attentamente il rischio/beneficio sono: paraproteinemie di Waldenstroem, mieloma multiplo, stati di sofferenza epatica e/o renale, feocromocitoma, anemia drepanocitica omozigote, flogosi pelviche acute, età avanzata, cardiopatie,

ipertensione arteriosa, arteriosclerosi in stato avanzato, neoplasie, precedenti reazioni a mezzo di contrasto, allergie, asma, diabete, embolia o trombosi cerebrali recenti, ipertiroidismo, iperuricemie, colangiti, e abuso di alcool e/o tabacco, stato ansioso.

Reazioni d'ipersensibilità

Ultravist può essere associato a reazioni anafilattoidi/d'ipersensibilità o ad altre reazioni idiosincrasiche caratterizzate da manifestazioni cardiovascolari, respiratorie e cutanee.

Sono possibili reazioni simil-allergiche di intensità variabile da lieve fino allo shock (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di queste reazioni si manifesta entro 30 minuti dalla somministrazione. Sono tuttavia possibili reazioni ritardate (dopo ore o giorni).

Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore in caso di:

- precedente reazione a mezzi di contrasto;
- anamnesi di asma bronchiale o altri disturbi allergici (ad esempio allergia a frutti di mare, orticaria, febbre da fieno). E' richiesta particolare attenzione alla valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con ipersensibilità nota ad Ultravist o ad uno degli eccipienti di Ultravist, o con una precedente reazione di ipersensibilità ad un qualsiasi altro mezzo di contrasto iodato o radiografico in senso lato, a causa di un aumento del rischio delle reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni gravi).

Per i pazienti con aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità, dev'essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire la premedicazione con corticosteroidi da soli od in combinazione con antistaminici. Si ricorda che i mezzi di contrasto ed i medicinali per la premedicazione stessa non devono essere somministrati in concomitanza. Tuttavia, queste reazioni sono irregolari e imprevedibili. I pazienti in trattamento con beta-bloccanti che manifestano reazioni d'ipersensibilità, possono essere resistenti agli effetti del trattamento con beta-agonisti (vedere anche paragrafo 4.5).

In caso di reazione di ipersensibilità intensa, nei pazienti con malattie cardiovascolari sono più probabili esiti gravi o anche fatali.

Per la possibilità di reazioni di ipersensibilità importanti dopo la somministrazione, si raccomanda di tenere il paziente sotto osservazione dopo l'esame.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente. Indipendentemente dalla quantità e dal tipo di somministrazione, anche dei lievi sintomi di allergia possono essere i primi segnali di gravi reazioni anafilattoidi.

L'impiego di MDC può avere luogo esclusivamente in Ospedali, Cliniche, Case di Cura e Studi specialistici radiologici ove è assicurata l'immediata disponibilità delle attrezzature e del personale competente ad utilizzarle.

Comunque per gli esami contrastografici di più comune pratica diagnostica potrebbe essere sufficiente che nei reparti radiologici, pubblici o privati, siano presenti ed immediatamente disponibili presidi e medicinali idonei al trattamento di eventuali urgenze (pallone di Ambu, ossigeno, antistaminici, cortisonici, vasocostrittori, ecc.).

Per tutti i pazienti è necessaria la pronta disponibilità e attivazione delle opportune misure di emergenza.

Le somministrazioni endovenose devono essere effettuate a paziente sdraiato, mantenendolo sotto osservazione per almeno mezz'ora dopo la fine dell'iniezione o dell'infusione. La maggior parte degli incidenti gravi compare in questo lasso di tempo. I flaconi devono essere aperti solo immediatamente prima dell'impiego e la soluzione di MDC non utilizzata non può essere conservata (vedere paragrafo 6.6).

La somministrazione intravascolare di qualunque MDC dev'essere rinviata in soggetti che abbiano recentemente assunto un MDC per colecistografia.

Alterazioni della funzione tiroidea

E' necessaria una valutazione particolarmente attenta del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con ipertiroidismo accertato o presunto o gozzo, poiché in questi pazienti i mezzi di contrasto iodati possono indurre ipertiroidismo e crisi tireotossica. Nei pazienti con ipertiroidismo accertato o presunto può essere presa in considerazione una valutazione della funzione tiroidea e/o un trattamento tireostatico preventivo.

E' raccomandato il monitoraggio della funzione tiroidea (in genere TSH e T4) nei neonati almeno 7-10 giorni ed 1 mese dopo l'esposizione a Ultravist, in particolare nei neonati pretermine, poiché l'esposizione ad un mezzo di contrasto iodato può causare ipotiroidismo transitorio. La funzionalità tiroidea deve inoltre essere controllata nei neonati, particolarmente nei prematuri, durante le prime settimane di vita, qualora siano stati somministrati mezzi di contrasto iodati alla madre durante la gravidanza.

Patologie del SNC

I pazienti affetti da patologie del SNC possono dimostrare un maggior rischio di complicanze neurologiche in seguito alla somministrazione di Ultravist. Le complicanze neurologiche sono più frequenti nell'angiografia cerebrale e nelle procedure correlate.

Particolare attenzione dev'essere prestata in caso di: precedenti epilettici, presenza di sangue nel liquido cerebrospinale, concomitante terapia con neurolettici, analgesici, antistaminici, sedativi fenotiazinici e tutti gli altri farmaci che abbassano la soglia epilettogena.

I pazienti in terapia con anticonvulsivanti dovranno continuare il trattamento anche in vista dell'indagine radiologica. Se durante l'indagine si dovessero verificare crisi convulsive, si raccomanda l'impiego endovenoso di Diazepam o Fenobarbital sodico.

I fattori che aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica facilitano il passaggio del mezzo di contrasto nel tessuto cerebrale, con conseguenti possibili reazioni a carico del SNC.

Idratazione

Dev'essere assicurata un'idratazione adeguata prima e dopo la somministrazione intravascolare di Ultravist, al fine di ridurre al minimo il rischio di nefrotossicità indotta dal mezzo di contrasto (vedere anche "Uso intravascolare" – "Compromissione della funzione renale"). Questo vale, in particolare modo, per i pazienti con mieloma multiplo, diabete mellito, poliuria, oliguria o iperuricemia, nonché nei neonati, negli infanti, nei bambini piccoli e negli anziani.

Ansia

Pronunciati stati di eccitazione, ansia e dolore potrebbero aumentare il rischio di effetti indesiderati o intensificare le reazioni correlate al mezzo di contrasto.

Test preliminare

Si sconsiglia di effettuare un test di sensibilità utilizzando una piccola dose di prova del mezzo di contrasto, poiché tale test non ha valore predittivo. Inoltre, il test stesso ha occasionalmente provocato reazioni d'ipersensibilità gravi e anche fatali.

–

Uso intravascolare

Compromissione della funzione renale

Dopo somministrazione intravascolare di Ultravist, può manifestarsi nefrotossicità da mezzo di contrasto, sotto forma di transitoria compromissione della funzione renale. In alcuni casi può manifestarsi insufficienza renale acuta.

I fattori di rischio comprendono:

- insufficienza renale preesistente,
- disidratazione,
- diabete mellito,
- mieloma multiplo / paraproteinemia,
- dosi di Ultravist ripetute e/o elevate.

In tutti i pazienti che ricevono Ultravist dev'essere assicurata un'idratazione adeguata.

I pazienti in dialisi senza funzione renale residua possono ricevere Ultravist per le indagini radiologiche, poiché i mezzi di contrasto iodati vengono eliminati attraverso la dialisi.

Malattie cardiovascolari

Arteriosclerosi in stato avanzato, ipertensione, scompenso cardiaco, grave malattia sistemica, embolia o trombosi cerebrali recenti aumentano l'incidenza di effetti indesiderati gravi. I pazienti con malattie cardiovascolari significative o grave coronaropatia hanno un rischio aumentato di sviluppare alterazioni emodinamiche clinicamente rilevanti e aritmia.

L'iniezione intravascolare di Ultravist può precipitare l'edema polmonare in pazienti con insufficienza cardiaca.

Durante l'esame angiocardiografico si dovrà in modo particolare tenere presente le condizioni del cuore destro e del circolo polmonare; in caso di insufficienza volumi suppletivi di MDC possono provocare sovraccarichi circolatori con bradicardia e diminuzione della PA sistemica. In campo pediatrico l'iniezione nel cuore destro richiede particolare cautela nei neonati cianotici con ipertensione polmonare e funzione cardiaca compromessa. Durante l'esame dell'arco aortico prestare particolare attenzione al posizionamento dell'estremità del catetere. Pressioni eccessive trasmesse dall'iniettore ai vasi brachiocefalici possono provocare ipotensione, bradicardia e lesioni a carico del sistema nervoso centrale. Anche in aortografia addominale eccessive pressioni trasmesse dalla pompa automatica possono provocare infarto renale, lesioni del midollo spinale, emorragie retroperitoneali, infarto e necrosi intestinale.

Feocromocitoma

I pazienti con feocromocitoma possono avere un rischio aumentato di andare incontro a crisi ipertensive.

Miastenia grave

La somministrazione di Ultravist può aggravare i sintomi della miastenia grave.

Eventi tromboembolici

Una proprietà dei mezzi di contrasto non ionici è la scarsa interferenza con le normali funzioni fisiologiche. E' stato dimostrato in vitro che, a parità di concentrazione, gli effetti inibitori dei MDC non ionici sui meccanismi di emostasi sono inferiori a quelli dei MDC ionici. Numerosi fattori, oltre al mezzo di contrasto, possono contribuire allo sviluppo di eventi tromboembolici. Tra questi, la durata dell'indagine, il numero di iniezioni, il materiale del catetere e della siringa, lo stato morboso sottostante e terapie farmacologiche concomitanti. Per questo motivo si raccomanda di eseguire le procedure angiografiche corrette: i cateteri devono essere lavati frequentemente con soluzioni saline eparinizzate, è da evitare il contatto prolungato tra sangue e MDC in cateteri e siringhe e

la durata dell'indagine dev'essere ridotta al minimo, per minimizzare il rischio di trombosi ed embolia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Biguanidi (metformina): nei pazienti con insufficienza renale acuta o grave nefropatia cronica l'eliminazione delle biguanidi può essere ridotta, con conseguente accumulo e sviluppo di acidosi lattica. Poiché la somministrazione di Ultravist può causare o aggravare una compromissione della funzione renale, i pazienti trattati con metformina possono presentare un rischio maggiore di sviluppare acidosi lattica, specialmente quelli con preesistente compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.4, "Uso intravascolare" – "Compromissione della funzione renale").

Sulla base della misurazione della funzionalità renale, dovrebbe essere valutata la necessità di interrompere la somministrazione della metformina.

Interleuchina-2: un precedente trattamento (fino a diverse settimane prima) con interleuchina-2 è associato con un rischio aumentato di reazioni ritardate a Ultravist.

Radioisotopi: per la diagnosi e la terapia di patologie tiroidee con l'impiego di iodio radioattivo tenere presente che la captazione dello iodio da parte del tessuto tiroideo è ridotta per un periodo protratto fino a 2 settimane e, in casi singoli, anche più a lungo dopo l'impiego di MDC iodati ad eliminazione renale.

I pazienti in trattamento con beta-bloccanti che manifestano reazioni d'ipersensibilità, possono essere resistenti agli effetti del trattamento con beta-agonisti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi adeguati e sufficientemente controllati sulle donne in stato di gravidanza.

Gli studi condotti su animali sono insufficienti per evidenziare eventuali effetti dannosi su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale a seguito di somministrazione di iopromide per uso diagnostico nell'uomo.

Allattamento

La sicurezza di Ultravist nei lattanti non è stata studiata. I mezzi di contrasto vengono escreti in scarsa quantità nel latte materno umano. E' improbabile che ciò possa causare danni al lattante (vedere anche paragrafo 4.4, "Alterazioni della funzione tiroidea").

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Ultravist si basa su dati ottenuti da studi pre-marketing e post-marketing condotti rispettivamente su oltre 3.900 e 74.000 pazienti, nonché su dati provenienti da segnalazioni spontanee e ricavati dalla letteratura.

Le reazioni avverse che si osservano con maggior frequenza ($\geq 4\%$) nei pazienti che ricevono Ultravist sono cefalea, nausea e vasodilatazione.

Le reazioni avverse più gravi nei pazienti che ricevono Ultravist sono shock anafilattico, arresto respiratorio, broncospasmo, edema laringeo, edema faringeo, asma, coma, infarto cerebrale, ictus, edema cerebrale, convulsione, aritmia, arresto cardiaco, ischemia miocardica, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, bradicardia, cianosi, ipotensione, shock, dispnea, edema polmonare, insufficienza respiratoria e aspirazione.

Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare

Le reazioni avverse osservate con Ultravist sono riportate nella tabella seguente, classificate per Sistemi ed Organi secondo MedDRA. Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate.

Le reazioni avverse da studi clinici sono classificate per frequenza. Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere definita, sono elencate sotto “non nota”.

Tabella 1: Reazioni avverse (ADR) segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con Ultravist

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Reazioni di ipersensibilità/anafilattoidi (shock anafilattoide ^{s)} *), arresto respiratorio ^{s)} *), broncospasmo ^{s)} *), edema laringeo ^{s)} / faringeo ^{s)} / facciale, edema della lingua ^{s)} , spasmo laringeo / faringeo ^{s)} , asma ^{s)} *), congiuntivite ^{s)} , lacrimazione ^{s)} , starnuti, tosse, edema delle mucose, rinite ^{s)} ,		

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Rara	Non nota
		raucedine ^{§)} , irritazione della gola ^{§)} , orticaria, prurito, angioedema)		
Patologie endocrine				Crisi tireotossica, Patologia tiroidea. Ipotiroidismo neonatale transitorio
Disturbi psichiatrici			Ansia	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro, Cefalea, Disgeusia	Reazioni vasovagali, Stato confusionale, Irrequietezza, Parestesia / Ipoestesia, Sonnolenza		Coma* ¹⁾ , Ischemia / infarto* ¹⁾ cerebrale, Ictus* ¹⁾ , Edema cerebrale ^{a) *¹⁾} , Convulsione* ¹⁾ , Cecità corticale transitoria ^{a)} , Perdita di coscienza, Agitazione, Amnesia, Tremore, Disturbi del linguaggio, Paresi / paralisi
Patologie dell'occhio	Visione offuscata / alterata			
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Disturbi dell'udito
Patologie cardiache	Dolore / fastidio toracico	Aritmia* ¹⁾	Arresto cardiaco* ¹⁾ , Ischemia miocardica* ¹⁾ , Palpitazioni	Infarto miocardico* ¹⁾ , Insufficienza cardiaca* ¹⁾ , Bradycardia* ¹⁾ , Tachycardia, Cianosi* ¹⁾
Patologie vascolari	Iperensione, Vasodilatazione	Ipotensione* ¹⁾		Shock* ¹⁾ , Eventi tromboembolici ^{a)} , Vasospasmo ^{a)}
Patologie		Dispnea* ¹⁾		Edema

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Rara	Non nota
respiratorie, toraciche e mediastiniche				polmonare ^{*)} , Insufficienza respiratoria ^{*)} , Aspirazione ^{*)}
Patologie gastrointestinali	Vomito, Nausea	Dolore addominale		Disfagia, Ingrossamento delle ghiandole salivari, Diarrea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Manifestazioni bollose (ad es. sindrome di Stevens-Johnson o di Lyell), Eruzione cutanea, Eritema, Iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Sindrome compartimentale in caso di stravasamento
Patologie renali e urinarie				Compromissione della funzione renale ^{a)} , insufficienza renale ^{a)} Insufficienza renale acuta ^{a)}
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore, Reazioni nella sede di iniezione (di vario tipo, ad es. dolore, sensazione di calore ^{§)} , edema ^{§)} , infiammazione ^{§)} e lesione dei tessuti molli ^{§)} in caso di stravasamento), Sensazione di calore	Edema		Malessere, Brividi, Pallore
Esami diagnostici				Fluttuazione della temperatura corporea

^{*)} sono stati segnalati casi pericolosi per la vita e/o fatali

^{a)} solo per uso intravascolare

^{§)} identificati solo durante la sorveglianza post-marketing (frequenza non nota)

Si sono verificati anche i seguenti effetti indesiderati: grande male, meningite asettica, vasculiti, coriza, necrosi intestinale, poliuria, ematuria, ritenzione urinaria, infarto renale, lesione del midollo spinale e emorragie retroperitoneali.

Oltre alle reazioni avverse sopra elencate, in caso d'impiego del prodotto per la ERCP (colangiopancreatografia retrograda endoscopica) sono stati segnalati: aumento dei livelli degli enzimi pancreatici e pancreatite, con frequenza non nota.

La maggior parte delle reazioni in seguito a uso in cavità corporee si manifesta alcune ore dopo la somministrazione.

Consigli per il trattamento degli effetti collaterali da mezzo di contrasto

È decisiva, per un'azione rapida in caso di effetti collaterali da mezzo di contrasto, l'immediata disponibilità di tutti i farmaci e le attrezzature necessarie per la terapia d'urgenza nonché la presenza

di personale competente ad utilizzarla (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi:

Sovradosaggio intravascolare:

I sintomi possono includere squilibrio idro-elettrolitico, insufficienza renale, complicanze a livello cardiovascolare e polmonare.

In caso di sovradosaggio intravascolare accidentale, si raccomanda di mantenere sotto controllo i liquidi, gli elettroliti e la funzione renale (quest'ultima per almeno 3 giorni). Il trattamento del sovradosaggio deve essere volto al mantenimento delle funzioni vitali.

Ultravist è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità Codice ATC: V08AB05

Il principio attivo contenuto nella formulazione di Ultravist, iopromide, è un derivato non ionico, idrosolubile dell'acido isoftalico triiodato, con peso molecolare di 791,12, nel quale lo iodio fortemente legato assorbe la radiazione X.

L'iniezione di iopromide opacizza i vasi o le cavità corporee siti lungo il percorso del flusso del mezzo di contrasto, consentendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne fino a quando non si verifichi una diluizione significativa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Informazioni generali

Nell'organismo la iopromide si comporta come altri composti altamente idrofili e biologicamente inerti, escreti per via renale (ad es. mannitolo o inulina).

Assorbimento e distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la concentrazione plasmatica di iopromide declina rapidamente in seguito alla sua distribuzione nello spazio extracellulare e successiva eliminazione. Il volume totale di distribuzione allo stato stazionario è di circa 16 l, che corrisponde approssimativamente al volume dello spazio extracellulare.

Il legame proteico è trascurabile (circa l'1%). Non ci sono indicazioni che la iopromide attraversi la barriera ematoencefalica intatta. Negli studi sugli animali una piccola quantità attraversa la barriera placentare ($\leq 0,3\%$ della dose è stata trovata nel feto di coniglio).

In seguito a somministrazione nel dotto biliare e/o pancreatico durante ERCP (colangiopancreatografia retrograda endoscopica), i mezzi di contrasto iodati vanno incontro ad assorbimento sistemico e raggiungono concentrazioni plasmatiche massime fra 1 e 4 ore dopo la somministrazione. I livelli sierici massimi di iodio in seguito a una dose media di circa 7,3 g di iodio erano circa 40 volte inferiori rispetto ai livelli sierici massimi ottenuto dopo somministrazione di una dose corrispondente endovenosa.

Metabolismo

La iopromide non viene metabolizzata.

Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione della iopromide è approssimativamente di 2 ore, indipendentemente dalla dose.

Nell'intervallo di dose esaminato, la clearance totale media della iopromide è di 106 ± 12 ml/min ed è simile alla clearance renale, che è di 102 ± 15 ml/min. Pertanto, l'escrezione della iopromide avviene pressoché esclusivamente per via renale. Solo circa il 2% della dose somministrata è escreta nelle feci entro 3 giorni.

Circa il 60% della dose è escreta nelle urine entro 3 ore dalla somministrazione endovenosa. In media, almeno il 93% della dose viene eliminata entro 12 ore. L'escrezione è praticamente completa entro 24 ore.

In seguito a somministrazione nel dotto biliare e/o pancreatico per la ERCP (colangiopancreatografia retrograda endoscopica), le concentrazioni sieriche e urinarie di iodio ritornano ai livelli basali entro 7 giorni.

Caratteristiche in categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della iopromide non è stata studiata nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con compromissione della funzione renale

Nei pazienti con funzione renale compromessa, l'emivita plasmatica della iopromide è prolungata in funzione della riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

La clearance plasmatica è ridotta a 49,4 ml/min/1,73 m² (CV = 53%) nei pazienti con compromissione lieve o moderata ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) ed a 18,1 ml/min/1,73 m² (CV = 30%) nei pazienti con compromissione grave non in dialisi ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

L'emivita terminale media è di 6,1 ore (CV = 43%) nei pazienti con compromissione lieve o moderata ($80 \geq CL_{CR} > 30$ ml/min/1,73 m²) e di 11,6 ore (CV = 49%) nei pazienti con compromissione grave non in dialisi ($CL_{CR} = 30 - 10$ ml/min/1,73 m²).

La quantità ritrovata nelle urine entro 6 ore dalla somministrazione è il 38% nei pazienti con compromissione lieve o moderata ed il 26% nei pazienti con compromissione grave, in confronto a più dell'83% dei volontari sani. Entro 24 ore dalla somministrazione l'eliminazione è pari al 60% nei pazienti con compromissione lieve o moderata ed il 51% nei pazienti con compromissione grave, in confronto a più del 95% dei volontari sani.

La iopromide può essere eliminata attraverso la dialisi. Circa il 60% della dose viene rimosso durante una sessione di dialisi di 3 ore.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

L'eliminazione della iopromide non è influenzata da una funzione epatica ridotta, in quanto la sostanza non viene metabolizzata e solo circa il 2% della dose è eliminato nelle feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione.

- Tossicità sistemica

Studi sperimentali di tossicità sistemica dopo iniezioni endovenose giornaliere ripetute e somministrazioni intratecali settimanali ripetute non hanno prodotto risultati che possano far ritenere pericolosa nell'uomo la somministrazione di Ultravist a fini diagnostici.

- Potenziale genotossico, cancerogenicità

Studi sugli effetti genotossici (test di mutazione genetica cromosomiale e genomica) in vivo ed in vitro non hanno indicato potenziali effetti mutagenici di Ultravist.

Non ci sono rischi evidenti di un effetto cancerogeno nell'uomo. Ciò è dovuto alla assenza di effetti genotossici, alla stabilità metabolica, alla farmacocinetica, all'assenza di effetti tossici su tessuti con elevata attività proliferativa e al fatto che Ultravist viene somministrato una sola volta.

- Tollerabilità locale e potenziale sensibilizzazione da contatto

Studi di tollerabilità locale a seguito di somministrazioni endovenose singole e ripetute e somministrazioni singole endarteriose, intramuscolari, paravenose, intraperitoneali e congiuntivali indicano che non sono da attendersi, se non in misura minima, effetti indesiderati locali a carico dei vasi sanguigni, dei tessuti paravenosi, spazio subaracnideo o mucosa umana.

Studi sulla sensibilizzazione da contatto non hanno dato indicazioni di un potenziale sensibilizzante.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trometamolo; sodio calcio edetato; acido cloridrico; acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Ultravist non deve essere miscelato con altri medicinali per evitare il rischio di possibili incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

Ultravist 150-240-300-370: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Proteggere dalla luce e dalle radiazioni ionizzanti. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Ispezione visiva

Una volta aperto il flacone, il prodotto dev'essere utilizzato immediatamente. Eventuali residui di prodotto non sono più utilizzabili. Non usare il medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Conservare tutti i farmaci adeguatamente e tenerli lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi: vetro tipo II, incolore

Tappo: elastomero clorobutilico, tipo I

Tappo a ghiera: puro alluminio, laccato internamente ed esternamente, dotato di dischetto colorato di protezione fatto di polipropilene.

Cartucce di plastica:

Cilindro: polimero ciclo-olefinico, incolore, siliconato con olio di silicone

Tappo a stantuffo: poliisoprene, tipo I, siliconato con olio di silicone

Cappuccio protettivo a punta: poliisoprene, tipo I, siliconato con olio di silicone

Parte centrale: policarbonato

Tappo di sicurezza: polipropilene

• Confezioni

Ultravist 150

Flacone da 200 ml

Ultravist 240

Contenuto in iodio

30 g di iodio/200 ml

12 g di iodio/50 ml

Flacone da 50 ml

Ultravist 300

Flaconi da 20, 50, 75, 100, 200 e 500 ml

6 g di iodio/20 ml
15 g di iodio/50 ml
22,5 g di iodio/75 ml
30 g di iodio/100 ml
60 g di iodio/200 ml
150 g di iodio/500 ml

Cartucce di plastica da 75, 100, 125 e 150 ml

22,5 g di iodio/75 ml
30 g di iodio/100 ml
37,5 g di iodio/125 ml
45 g di iodio/150 ml

Ultravist 370

Flaconi da 50, 100, 200 e 500 ml

18,5 g di iodio/50 ml
37 g di iodio/100 ml
74 g di iodio/200 ml
185 g di iodio/500 ml

Cartucce di plastica da 75, 100, 125 e 150 ml

27,75 g di iodio/75 ml
37 g di iodio/100 ml
46,25 g di iodio/125 ml
55,50 g di iodio/150 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ultravist dev'essere riscaldato a temperatura corporea prima dell'uso.

I mezzi di contrasto devono essere ispezionati visivamente prima dell'uso e non devono essere utilizzati in caso di alterazione del colore, presenza di particelle (compresi i cristalli) o contenitore difettoso. Poiché Ultravist è una soluzione altamente concentrata, molto raramente si può verificare cristallizzazione (aspetto lattescente-torbido e/o deposito sul fondo, o cristalli galleggianti).

I flaconi devono essere aperti solo immediatamente prima dell'impiego e la soluzione di MDC non utilizzata non può essere conservata.

La soluzione di mezzo di contrasto dev'essere prelevata in una sola volta in modo che venga effettuata una sola perforazione del tappo di gomma. Per la perforazione del tappo di gomma ed il prelievo della soluzione di mezzo di contrasto si consiglia l'impiego di aghi a lungo taglio e con un diametro massimo di 18 G (sono particolarmente indicati gli aghi ad apertura laterale). Per l'impiego dei flaconi di Ultravist da 500 ml si consiglia di osservare le seguenti norme. La soluzione di mezzo di contrasto dev'essere somministrata per mezzo di un iniettore automatico. Il tubo che collega l'iniettore al paziente (tubo del paziente) dev'essere sostituito dopo ogni esame perchè contaminato dal sangue. La soluzione di mezzo di contrasto non utilizzata e presente nel flacone, nei tubi di connessione ed in qualsiasi parte dell'iniettore dev'essere scartata alla fine della giornata d'esame.

- **Cartucce di plastica**

La somministrazione di mezzi di contrasto deve essere effettuata da personale qualificato con procedure e attrezzature adeguate.

Una tecnica sterile deve essere utilizzata in tutte le iniezioni che coinvolgono mezzi di contrasto.

Rispettare le istruzioni del produttore del dispositivo.

La soluzione di contrasto non utilizzata nel corso dell'indagine deve essere scartata in accordo con la normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BAYER AG

KAISER, WILHELM - ALLEE 1, 51373 LEVERKUSEN (GERMANIA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ultravist 150 mg/ml	flacone da 200 ml	AIC n° 026965121
Ultravist 240 mg/ml	flacone da 50 ml	AIC n° 026965018
Ultravist 300 mg/ml	flacone da 20 ml	AIC n° 026965184
	flacone da 50 ml	AIC n° 026965044
	flacone da 75 ml	AIC n° 026965057
	flacone da 100 ml	AIC n° 026965069
	flacone da 200 ml	AIC n° 026965133
	flacone da 500 ml	AIC n° 026965145
	cartuccia da 75 ml	AIC n° 026965196
	cartuccia da 100 ml	AIC n° 026965208
	cartuccia da 125 ml	AIC n° 026965210
	cartuccia da 150 ml	AIC n° 026965222
Ultravist 370 mg/ml	flacone da 50 ml	AIC n° 026965083
	flacone da 100 ml	AIC n° 026965095
	flacone da 200 ml	AIC n° 026965107
	flacone da 500 ml	AIC n° 026965160
	cartuccia da 75 ml	AIC n° 026965234
	cartuccia da 100 ml	AIC n° 026965246
	cartuccia da 125 ml	AIC n° 026965259

cartuccia da 150 ml

AIC n°026965261

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

29.01.1992/01.02.2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco