

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NITIGRAF 300 mg /ml solución inyectable EFG

NITIGRAF 350 mg /ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo	Concentración	Contenido por ml
Iohexol (DCI)	300 mg Iodo/ml	647 mg equivalente a 300 mg Iodo
Iohexol (DCI)	350 mg Iodo/ml	755 mg equivalente a 350 mg Iodo

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada 1 ml de solución inyectable contiene 0,006 mg de sodio (como edetato de calcio y sodio)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa, estéril, clara, incolora o ligeramente amarilla

Iohexol es un medio de contraste radiológico no iónico, monomérico, triiodado, soluble en agua.

Los valores de osmolalidad y viscosidad son los siguientes:

Concentración	Osmolalidad*	Viscosidad (mPa.s)	
	Osm/kg H ₂ O 37 °C	20 °C	37°C
300 mg Iodo/ml	0,64	11,6	6,1
350 mg Iodo/ml	0,78	23,3	10,6

*Método: Vapor-presión osmométrica

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico

Medio de contraste radiológico de uso en:

Adultos: para angiografía (como angiografía por sustracción digital, angiocardiografía y arteriografía), urografía, flebografía y TC de contraste (TC = tomografía computarizada). Mielografía cervical, después de la inyección subaracnoidea. Artrografía, histerosalpinografía,, sialografía y estudios del tracto gastrointestinal.

Niños: para angiocardiografía, urografía, TC de contraste (TC = tomografía computarizada) y estudios del tracto gastrointestinal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis varía dependiendo del tipo de exploración, edad, peso, gasto cardíaco y condición general del paciente y de la técnica utilizada. Normalmente se utiliza la misma concentración de iodo y el mismo volumen que con los otros medios de contraste radiológicos iodados actualmente en uso. Como para los otros medios de contraste se debe asegurar la adecuada hidratación antes y después de la administración. Las siguientes dosis pueden servir como orientación.

Adultos:

Orientaciones para uso intravenoso

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Urografía	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	40 -80 ml 40 - 80 ml	Se pueden superar los 80 ml en determinados casos
Flebografía (pierna)	300 mg Iodo /ml	20 – 100 ml/pierna	
Angiografía por sustracción digital	300 mg Iodo/ml ó 350 mg Iodo /ml	20 - 60 ml/inyección 20 - 60 ml/inyección	
TC de contraste (TC = tomografía computarizada)	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	100 - 200 ml 100 - 150 ml	Cantidad total de iodo: 30 - 60 g

Orientaciones para uso intraarterial

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Arteriografías Aortografía de arco	300 mg Iodo /ml	30 - 40 ml/inyección	El volumen por inyección depende del lugar de administración
Selectiva cerebral	300 mg Iodo /ml	5 -10 ml/inyección	
Aortografía	350 mg Iodo /ml	40 -60 ml/inyección	
Femoral	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	30 -50 ml/inyección	
Varias	300 mg Iodo /ml	dependiendo del tipo de exploración	
Angiocardiografía Inyección en ventrículo izquierdo y cayado aórtico	350 mg Iodo /ml	30 - 60 ml/inyección	
Arteriografía coronaria	350 mg Iodo /ml	4 -8 ml/inyección	

Angiografía por sustracción digital	300 mg Iodo /ml	1 - 15 ml/ inyección	De forma ocasional pueden utilizarse volúmenes grandes (hasta 30 ml) dependiendo del lugar de inyección
--	-----------------	----------------------	---

Orientaciones para el uso intratecal

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Mielografía cervical (inyección lumbar)	300 mg Iodo /ml	7 - 10 ml	
Mielografía cervical (inyección latero cervical)	300 mg /ml	6 - 8 ml	

Para minimizar las posibles reacciones adversas no debe excederse de una dosis total de 3 g de yodo

Orientaciones para cavidades corporales (para uso por vía intraarticular, vía intraperitoneal, vía intrauterina, vía bucal y vía oral)

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Artrografía	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	5-15 ml 5-10 ml	
Histerosalpingografía	300 mg /ml	15-25 ml	
Sialografía	350 mg Iodo /ml	0,5-1 ml	
Estudios gastrointestinales Esófago, estómago e intestino delgado <u>Uso oral</u>	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	Individual	Hasta un volumen máximo de 100 ml en esófago y 200 ml en estómago e intestino delgado

Población pediátrica:

Orientaciones para uso intravenoso

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Urografía <u>Niños < 7 Kg</u>	300 mg Iodo /ml	3 ml/kg	
<u>Niños > 7 Kg</u>	300 mg Iodo	2 ml/kg	<u>Niños > 7 Kg:</u> Hasta un volumen máximo de 40 ml.

	/ml		
TC de contraste (TC= tomografía computarizada)	300 mg Iodo /ml	1-3 ml/kg p.c.	Hasta un volumen máximo de 40 ml. En pocos casos se puede administrar hasta 100 ml.

Orientaciones para uso intraarterial

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Angiocardiógrafa	300 mg Iodo /ml ó 350 mg Iodo /ml	Dependiendo de la edad, peso y patología	(max. 8 ml/kg)

Orientaciones para uso por vía oral

Indicación	Concentración	Volumen	Comentarios
Estudios gastrointestinales Esófago, estómago e intestino delgado <u>Uso oral</u>	300 mg Iodo /ml	5 ml/kg p.c.	Dosis max. 50 ml

Forma de administración

Este medicamento debe ser administrado exclusivamente por personal autorizado.

Para instrucciones detalladas sobre la correcta preparación del paciente, ver sección 4.4.

Para instrucciones detalladas sobre la correcta administración/uso de NITIGRAF, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tirotoxicosis manifiesta.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones especiales para el uso de medios de contraste no-iónicos monoméricos en general

Hipersensibilidad

Un historial positivo de alergia, asma, o de reacciones adversas a medios de contraste iodados indica la necesidad de un cuidado especial. Por lo tanto la administración de medios de contraste debe ir precedida por un historial médico detallado, requiriéndose una indicación muy estricta para pacientes con diátesis alérgica y pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas. Se puede considerar la premedicación con corticosteroides o antagonistas histamínicos H1 y H2 en pacientes con riesgo de intolerancia, si bien podrían no evitar un shock anafiláctico e incluso enmascarar los síntomas iniciales. El riesgo de broncoespasmo se incrementa particularmente en

pacientes con asma bronquial .

El riesgo de reacciones graves asociadas al uso de NITIGRAF se considera mínimo. Sin embargo, los medios de contraste iodados pueden provocar reacciones anafilácticas / anafilactoides graves que pueden poner en riesgo la vida o con resultado fatal u otras manifestaciones de hipersensibilidad. Independientemente de la dosis y de la vía de administración, los síntomas como angioedema, conjuntivitis, tos, prurito, rinitis, estornudos y urticaria pueden ser indicativos de una reacción anafiláctica grave que requiere tratamiento. Debe, por tanto, planearse un protocolo de actuación con anterioridad, con los fármacos necesarios, equipo disponible, experiencia médica y personal cualificado para el tratamiento inmediato, si ocurriese una reacción grave. En el caso de que el paciente presente un shock inminente, debe suspenderse inmediatamente la administración del medio de contraste, y, si es necesario, se debe iniciar el tratamiento intravenoso específico. Se aconseja utilizar un catéter o cánula de vía para administraciones para un acceso intravenoso rápido durante todo el procedimiento radiológico.

Los pacientes deben permanecer en observación durante al menos, 30 minutos, tras la administración de Nitigraf.

Los pacientes tratados con β -bloqueantes pueden presentar síntomas atípicos de anafilaxia que pueden ser malinterpretados como una reacción vagal.

Generalmente, las reacciones de hipersensibilidad se manifiestan como síntomas respiratorios o cutáneos menores, tales como dificultad para respiratoria leve, enrojecimiento de la piel (eritema), urticaria, prurito o edema facial. Las reacciones graves como angioedema, edema de las subglotis, espasmo bronquial y shock son raras. Estas reacciones suelen ocurrir dentro de una hora tras la administración del medio de contraste. En raras ocasiones, puede producirse hipersensibilidad tardía (después de horas o días), pero estos casos raramente son potencialmente mortales, y afectan principalmente a la piel.

Coagulopatía

La angiografía por catéter con medios de contraste conlleva un riesgo de inducir acontecimientos tromboembólicos. In vitro, los medios de contraste no-iónicos tienen un efecto inhibitor de la coagulación más débil que los medios de contraste iónicos. Durante el cateterismo se debe considerar que aparte de los medios de contraste hay otros muchos factores que también pueden influir en la aparición de acontecimientos tromboembólicos. Estos son: duración del examen, número de inyecciones, tipo de catéter y material de la jeringa, enfermedades de base existentes y medicación concomitante. Cuando se realizan procedimientos de cateterismo vascular se debe poner una atención meticulosa en la técnica angiográfica y llenar el catéter frecuentemente (ej.: con solución salina heparinizada) para minimizar el riesgo de trombosis y embolia relacionadas con el procedimiento. El examen deberá ser lo más corto posible.

Deben estar disponibles las medidas de soporte vital avanzado.

Se debe tener cuidado en pacientes con homocistinuria. (Riesgo de tromboembolismo).

Hidratación

Debe asegurarse la hidratación adecuada antes y después de la administración del medio de contraste. Si fuese necesario, el paciente debe ser hidratado por vía intravenosa hasta que se excrete completamente el medio de contraste. Esto se aplica especialmente a pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, hiperuricemia, así como a bebés, niños

pequeños, ancianos y pacientes en mal estado general. En los pacientes de riesgo se debe controlar el metabolismo del agua y electrolitos y prestar atención a la existencia de síntomas de una disminución del nivel de calcio en suero. En pacientes en tratamiento con diuréticos, debido al riesgo de deshidrataciones necesario una rehidratación inicial con agua y electrolitos para limitar el riesgo de insuficiencia renal aguda.

Reacciones cardiovasculares

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades cardíacas graves/enfermedad cardiovascular e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar cambios hemodinámicos o arritmias.

Esto aplica especialmente tras la administración del medio de contraste intracoronaria, en ventrículo izquierdo y en ventrículo derecho (ver también la sección 4.8).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria grave, angina inestable, patología valvular, infarto de miocardio previo, bypass coronario e hipertensión pulmonar están especialmente predispuestos a presentar reacciones cardíacas.

En pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades cardíacas pre-existentes, las reacciones con cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG) y la arritmia ocurren con más frecuencia.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, inyección intravascular del medio de contraste puede provocar edema pulmonar.

Alteraciones del sistema nervioso central

Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historia de epilepsia están predispuestos a sufrir nuevos ataques y merecen un especial cuidado. También los alcohólicos y los drogodependientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir ataques y reacciones neurológicas.

Se debe tener precaución en la administración intravascular a pacientes con infarto cerebral o hemorragia intracraneal aguda, así como en pacientes con enfermedades que alteran la barrera hematoencefálica, en pacientes con edema cerebral, desmielinización aguda o aterosclerosis cerebral avanzada. Los síntomas neurológicos causados por metástasis, procesos degenerativos o inflamatorios se pueden agravar por la administración de medios de contraste. La inyección intraarterial del medio de contraste puede inducir vasoespasmos dando como resultado fenómenos de isquemia cerebral. Los pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática, ictus previo o accidentes isquémicos transitorios frecuentes tienen un aumento del riesgo de complicaciones neurológicas inducidas por los medios de contraste, tras una inyección intraarterial.

Algunos pacientes han experimentado una pérdida de audición o incluso sordera temporal tras la mielografía, lo que se cree que es debido a un descenso en la presión del fluido espinal por la punción lumbar en sí.

Reacciones renales

El uso de medios de contraste iodados puede causar nefropatía inducida por contraste, trastorno de la función renal o fallo renal agudo. Para prevenir, la aparición de estas condiciones tras la administración de medios de contraste, se debe tener un cuidado especial en pacientes con insuficiencia renal y diabetes mellitus preexistentes ya que son de alto riesgo. Otros factores predisponentes son:

Antecedentes de insuficiencia renal tras la aplicación de medios de contraste, antecedentes de enfermedad renal, edad superior a 60 años, deshidratación, arteriosclerosis avanzada, insuficiencia cardíaca descompensada, altas dosis de medio de contraste y múltiples inyecciones, administración directa del

medio de contraste en la arteria renal, exposición a otros agentes nefrotóxicos, hipertensión crónica y severa, hiperuricemia, paraproteinemias (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, plasmocitoma) o disproteinemias.

Las medidas preventivas incluyen:

- Identificación de los pacientes de alto riesgo.
- Asegurar una hidratación adecuada. Si es necesario manteniendo una infusión i.v. desde antes del procedimiento hasta que el medio de contraste haya sido eliminado por los riñones.
- Evitar el daño adicional de los riñones en la forma de fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos, obstrucción arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor, hasta que el medio de contraste haya sido eliminado.
- Reducción de la dosis al mínimo.
- Posponer una exploración de medio de contraste hasta que la función renal vuelva a los niveles pre-exploración.

Pacientes diabéticos tratados con metformina.

Existe riesgo de desarrollar acidosis láctica cuando se administran medios de contraste iodados a pacientes diabéticos tratados con metformina, especialmente en aquellos con alteración de la función renal. Para reducir el riesgo de acidosis láctica, deberá medirse el nivel de creatinina sérica en pacientes diabéticos tratados con metformina antes de la administración intravascular de un medio de contraste iodado y se deben tomar las siguientes precauciones en las situaciones indicadas:

Creatinina sérica normal (<130µmol/litro / función renal normal: Deberá suspenderse la administración de metformina en el momento de la administración de medio de contraste y no se reanudará hasta 48 horas después, o hasta que la función renal / creatinina sérica sea normal.

Creatinina sérica anormal (>130µmol/litro) / función renal alterada: La administración de metformina deberá ser suspendida y la exploración con medio de contraste se pospondrá 48 horas. Únicamente se restaurará la administración de metformina si la función renal no disminuye (si la creatinina sérica no está incrementada) con respecto a los valores previsto a la administración del contraste.

Casos de emergencia: en casos de emergencia donde la función renal esté alterada o se desconozca, el médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de la exploración con medio de contraste, y se tendrán en cuenta estas precauciones: se suspenderá la medicación con metformina. Es particularmente importante que el paciente se encuentre totalmente hidratado antes de la administración del medio de contraste y durante las siguientes 24 horas. Se deben monitorizar la su función renal (ej. Creatinina sérica), ácido láctico del suero y el pH de la sangre y observar en el paciente la aparición de signos de acidosis láctica.

Reacciones hepáticas

Existe un riesgo potencial de disfunción hepática transitoria. Se requiere especial cuidado en pacientes con alteraciones severas de la función hepática y renal ya que pueden tener un retraso significativo en el aclaramiento del medio de contraste. Los pacientes en hemodiálisis pueden recibir el medio de contraste para procedimientos radiológicos. La correlación del momento de la inyección de los medios de contraste con la sesión de hemodiálisis es innecesaria

Miastenia gravis

La administración de medios de contraste iodados puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma a los que se les van a realizar procedimientos intervencionistas, se deben administrar alfa bloqueantes como profilaxis para prevenir una crisis hipertensiva.

Alteración de la función tiroidea

Los medios de contraste yodados influyen en la función tiroidea debido al yoduro libre presente en la solución y al yoduro adicional liberado por desyodación. Esto puede inducir hipertiroidismo o una crisis

tirotóxica en pacientes predispuestos. Son pacientes de riesgo aquellos con hipertiroidismo manifiesto no diagnosticados, los pacientes con hipertiroidismo latente (por ejemplo, bocio nodular) y pacientes con autonomía funcional (con frecuencia por ejemplo, en ancianos, especialmente en regiones con deficiencia de yodo). Si se prevé la administración de medios de contraste en estos pacientes de riesgo, la función tiroidea debe ser evaluada antes de la exploración.

Antes de administrar un medio de contraste iodado, asegúrese de que el paciente no esté a punto de someterse a un escáner de tiroides o a una prueba de función tiroidea o a un tratamiento con yodo radiactivo, puesto que la administración de medios de contraste iodados, independientemente de la vía, interfiere con los análisis hormonales y con la captación de yodo por la glándula tiroides o por metástasis de cáncer de tiroides hasta que la excreción urinaria de yodo vuelve a la normalidad. Ver también la sección 4.5.

Después de la administración de un medio de contraste iodado, también hay un riesgo de inducción de hipotiroidismo.

Ansiedad

Se puede administrar un sedante en casos de ansiedad relevante.

Enfermedad de células falciformes

Los medios de contraste pueden producir drepanocitosis en individuos homocigóticos para la enfermedad de las células falciformes cuando se inyecta de forma intravenosa o intrarterial.

Otros factores de riesgo

Se han observado casos de vasculitis graveso síndromes de tipo Stevens-Johnson en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades vasculares y neurológicas graves, especialmente en ancianos, son factores de riesgo para la aparición de reacciones debidas a los medios de contraste.

Extravasación

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

La dieta normal puede ser mantenida hasta dos horas antes de la exploración. Durante las últimas dos horas el paciente debe abstenerse de comer y beber.

Tiempo de observación

Después de la administración del medio de contraste el paciente debe ser observado durante por lo menos 30 minutos, ya que la mayoría de las reacciones adversas ocurren durante este tiempo. Sin embargo, pueden ocurrir reacciones tardías.

Uso intratecal

Después de la mielografía el paciente debe descansar con la cabeza y el tórax elevados 20° durante una hora. Después debe caminar cuidadosamente pero se debe evitar que se incline hacia abajo. La cabeza y el tórax deben mantenerse elevados durante las primeras 6 horas si permanece en la cama. Los pacientes con sospecha de tener un bajo umbral de epilepsia deben ser observados durante este período. Los pacientes ambulatorios no deben estar solos durante las primeras 24 horas.

Arteriografía cerebral

En pacientes con arteriosclerosis avanzada, hipertensión grave, descompensación cardíaca, edad avanzada, o antecedentes de trombosis/embolia cerebral y migrañas, pueden ocurrir más frecuentemente reacciones cardiovasculares como bradicardia y aumento o disminución de latencia arterial.

Arteriografía

Dependiendo de la técnica aplicada, se pueden producir daños en la arteria, vena, aorta y órganos adyacentes, pleurocentesis, hemorragia retroperitoneal, lesión de la médula espinal y síntomas de paraplejia.

Información importante sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por 250 ml de solución, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

Se ha informado de casos de hipotiroidismo transitorio en niños prematuros, neonatos y otros niños tras la administración de medios de contraste iodados. Los niños prematuros son particularmente sensibles al efecto del yodo. Es recomendable monitorizar la función tiroidea. La función tiroidea debe ser revisada en los recién nacidos durante la primera semana de vida, después de la administración de medios de contraste iodados a la madre durante el embarazo. Se recomienda repetir las pruebas de la función tiroidea a las 2 y 6 semanas de edad, sobre todo en recién nacidos de bajo peso al nacer o prematuros. Ver también la sección 4.6

Debe asegurarse, especialmente en bebés y niños pequeños, una adecuada hidratación antes y después de la administración de medios de contraste. Debe suspenderse la medicación nefrotóxica. Una tasa de filtración glomerular reducida dependiente de la edad en bebés puede resultar en un retraso en la excreción de los medios de contraste.

Los niños pequeños (edad < 1 año) y especialmente los neonatos son susceptibles de padecer trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso de medios de contraste iodados puede producir un trastorno transitorio de la función renal, y esto puede precipitar la acidosis láctica en diabéticos que estén tomando metformina (ver sección 4.4).

El tratamiento con interleukina-2 menos de dos semanas antes de la exploración se ha asociado con un mayor riesgo de reacciones tardías (síntomas parecidos a la gripe o reacciones de la piel).

El uso concomitante de algunos neurolepticos o antidepresivos tricíclicos pueden reducir el umbral convulsivo incrementando el riesgo de convulsiones inducidas por medios de contraste.

El tratamiento con β -bloqueantes puede disminuir el umbral para la aparición de reacciones de hipersensibilidad, así como aumentar las dosis requeridas de β -agonistas para su tratamiento.

Los beta-bloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina pueden reducir la eficacia de los mecanismos cardiovasculares de compensación de los cambios de presión arterial.

Todos los medios de contraste iodados pueden interferir con los ensayos de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas.

Concentraciones elevadas del medio de contraste en suero y orina pueden interferir con los análisis de bilirrubina, proteínas o sustancias inorgánicas (ej. hierro, cobre, calcio y fosfato). Estas sustancias no deben por tanto ser analizadas el día de la exploración.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de NITIGRAF para su uso en mujeres embarazadas. Una evaluación de los estudios experimentales en animales no indica efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la reproducción/desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal.

Como siempre que sea posible, debe evitarse la exposición a la radiación durante el embarazo, los beneficios de la exploración de rayos X, con o sin medio de contraste, deben ser cuidadosamente sopesados frente al posible riesgo. NITIGRAF no debe usarse durante el embarazo a no ser que el beneficio supere al riesgo y sea considerado esencial por el médico. Además de por evitar la exposición del feto a la radiación, la evaluación del beneficio-riesgo del uso de medios de contraste iodados debe tener también en cuenta la sensibilidad de la glándula tiroidea fetal al iodo.

La función tiroidea debe ser revisada en los recién nacidos durante la primera semana de vida, después de la administración de medios de contraste iodados a la madre durante el embarazo. Se recomienda repetir las pruebas de la función tiroidea a las 2 y 6 semanas de edad, sobre todo en recién nacidos de bajo peso al nacer o prematuros

Lactancia

Los medios de contraste se excretan pobremente en la leche humana y el intestino absorbe cantidades mínimas. La lactancia puede continuarse con normalidad cuando se administran medios de contraste iodados a la madre. En un ensayo, la cantidad de iohexol en la leche materna excretada 24 horas después de la inyección fue del 0,5% de la dosis ajustada al peso. La cantidad de iohexol ingerida por el bebé en las primeras 24 horas tras la inyección corresponde sólo a un 0,2% de la dosis pediátrica.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es aconsejable conducir un coche o utilizar máquinas durante una hora tras la última inyección o durante las 24 horas siguientes tras una **exploración intratecal** (ver sección 4.4). Sin embargo, se debe emitir una evaluación individual si existen síntomas post-mielográficos

4.8. Reacciones adversas

Generales (aplicables a todos los usos de medios de contraste iodados)

A continuación se enumeran las posibles reacciones adversas generales en relación con los procedimientos radiológicos que incluyen el uso de medios de contraste no iónicos, monoméricos. Para ver las reacciones adversas específicas de un modo de administración por favor referirse a estas secciones específicas.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente de la dosis y modo de administración y los síntomas leves pueden representar los primeros signos de una reacción/shock anafilactoide grave. La administración del medio de contraste debe interrumpirse inmediatamente y, si es necesario, se instalará la terapia específica por vía vascular.

Es común un aumento transitorio en la creatinina-S tras la administración del medio de contraste iodado y puede producirse nefropatía inducida por el contraste.

El iodismo o "Parotiditis por iodo" es una complicación muy rara de los medios de contraste iodados que produce hinchazón y reblandecimiento de las glándulas salivales hasta aproximadamente 10 días después de la exploración.

Las frecuencias de las reacciones adversas están definidas del siguiente modo:

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 ($\geq 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Hipersensibilidad (incluyendo disnea, sarpullido, eritema, urticaria, prurito, reacciones cutáneas, conjuntivitis, tos, rinitis, estornudos, vasculitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, laringoespasma, broncoespasmo o edema pulmonar no cardiogénico). Pueden aparecer inmediatamente después de la inyección y pueden ser indicativas del comienzo de un estado de shock. Pueden aparecer reacciones cutáneas de hipersensibilidad relacionadas hasta unos días después de la inyección.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica/anafilactoide, shock anafiláctico/anafilactoide.

- Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Dolor de cabeza

Muy raras: Disgeusia (sabor metálico transitorio)

Frecuencia no conocida: Síncope vasovagal

- Trastornos cardíacos:

Raras: Bradicardia

- Trastornos vasculares:

Muy raras: Hipertensión, hipotensión

- Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Náuseas

Raras: Vómitos

Muy raras: Diarrea, dolor/molestias abdominales

Frecuencia no conocida: Inflamación de las glándulas salivales

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Sensación de calor

Poco frecuentes: Hiperhidrosis, sensación de frío, reacciones vasovagales

Raras: Pirexia

Muy raras: Escalofríos

Uso intraarterial e intravenoso

Por favor, primero lea la sección llamada "Generales". A continuación, sólo se describen las reacciones adversas que ocurren durante el uso intravascular de los medios de contraste no-iónicos monoméricos.

La naturaleza de las reacciones adversas específicamente observadas durante el uso intraarterial depende

del lugar de inyección y de la dosis administrada. En arteriografías selectivas y otros procedimientos en los que el medio de contraste alcanza un órgano particular a concentraciones elevadas pueden estar acompañadas de complicaciones en ese órgano particular.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia

- Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: Tirotoxicosis, hipotiroidismo transitorio.

- Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: Confusión, agitación, inquietud, ansiedad

- Trastornos del sistema nervioso:

Raras: Mareos, parestia, parálisis, fotofobia, somnolencia

Muy raras: Ataques, alteración de la consciencia, encefalopatía transitoria inducida por contraste, estupor, accidente cerebrovascular, alteración sensorial (incluyendo hipoestesia), parestesia, temblor

Frecuencia no conocida: Disfunción motora transitoria (incluyendo trastornos del habla, afasia, disartria), pérdida de memoria transitoria, coma, amnesia retrógrada), desorientación, edema cerebral.

- Trastornos oculares:

Raras: Deterioro de la visión

Frecuencia no conocida: Ceguera cortical transitoria.

- Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuencia no conocida: Pérdida auditiva transitoria

- Trastornos cardíacos:

Raras: Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia),.

Muy raros: infarto de miocardio

Frecuencia no conocida: Complicaciones cardíacas graves (incluyendo parada cardíaca, parada cardiorrespiratoria), insuficiencia cardíaca, espasmo de arterias coronarias, cianosis, dolor en el pecho

- Trastornos vasculares:

Muy raras: Rubor

Frecuencia no conocida: Shock, espasmo arterial, tromboflebitis, trombosis venosa

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Cambios transitorios de la frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria

Raras: Tos, paro respiratorio

Muy raras: Disnea

Frecuencia no conocida: Síntomas y signos respiratorios graves, edema pulmonar, distress respiratorio agudo, broncoespasmo, laringoespasmo, apnea, aspiración, ataque asmático.

- Trastornos gastrointestinales:

Raras: Diarrea

Frecuencia no conocida: Agravamiento de pancreatitis, pancreatitis aguda

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Rash, prurito, urticaria

Frecuencia no conocida: dermatitis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, brote de psoriasis, eritema, erupción medicamentosa, exfoliación de la piel

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Altralgia, debilidad muscular, espasmo musculoesquelético

- Trastornos renales y urinarios:

Raras : Alteración de la función incluyendo fallo renal agudo.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Dolor y malestar.

Raras: Astenia (incluyendo malestar general, fatiga).

Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de administración, dolor de espalda.

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Frecuencia no conocida: Iodismo

Uso intratecal

Por favor, primero lea la sección llamada "Generales". A continuación, sólo se describen las reacciones adversas que ocurren durante el uso intratecal de los medios de contraste no-iónicos monoméricos.

Las reacciones adversas que siguen al uso intratecal pueden retrasarse y presentarse varias horas o incluso días después del procedimiento. La frecuencia es similar a la de la punción lumbar sola.

Dolor de cabeza, náuseas, vómitos pueden ser ampliamente atribuibles a la pérdida de presión en el espacio subaracnoideo resultante del goteo en el lugar de punción. Algunos de estos pacientes pueden experimentar un dolor de cabeza severo que dura varios días. Se debe evitar una eliminación excesiva del fluido cerebroespinal para minimizar la pérdida de presión.

- Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: Confusión, agitación.

- Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: Dolor de cabeza (puede ser grave y duradero).

Poco frecuentes: Meningitis aséptica (incluyendo meningitis química)

Raras: Ataques, mareos

Frecuencia no conocida: Electroencefalograma anormal, meningismo, estado epiléptico, encefalopatía transitoria inducida por contraste (incluyendo pérdida de memoria transitoria, coma, estupor, amnesia retrógrada), disfunción motora (incluyendo trastornos del habla, afasia, disartria) parestesia, hipoestesia y alteración sensorial

- Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: Ceguera cortical transitoria, fotofobia.

- Trastornos del oído y el laberinto:

Frecuencia no conocida: Pérdida auditiva transitoria.

- Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas y vómitos

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Raras: Dolor de cuello, dolor de espalda

Frecuencia no conocida: Espasmo muscular

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Raras: Dolor en las extremidades

Frecuencia no conocida: Reacción en el lugar de administración

Uso intraarticular, intraperitoneal, intrauterina, bucal y oral.

Por favor, primero lea la sección llamada "Generales". A continuación, sólo se describen las reacciones adversas que ocurren durante el uso en Cavidades Corporales de los medios de contraste no iónicos monoméricos.

Uso oral:

- Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea

Frecuentes: Náuseas, vómitos

Poco frecuentes: Dolor abdominal

Histerosalpingografía (HSG):

- Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Dolor en abdomen bajo

Artrografía:

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuencia no conocida: Artritis

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Dolor.

(c) Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han descrito complicaciones trombo-embólicas en relación con la angiografía realizada con contraste de arterias coronarias, cerebrales, renales y periféricas. Los medios de contraste pueden haber contribuido a las complicaciones (ver sección 4.4).

Se han descrito complicaciones cardíacas, incluyendo infarto agudo de miocardio, durante o tras la angiografía coronaria realizada con contraste. Pacientes ancianos o pacientes con enfermedad grave de las arterias coronarias, angina pectoris inestable y disfunción ventricular izquierda tienen un riesgo mayor (ver sección 4.4).

En muy raras ocasiones los medios de contraste pueden atravesar la barrera hematoencefálica provocando una captación del medio de contraste en la corteza cerebral que puede causar reacciones neurológicas. Estas pueden incluir convulsiones, alteraciones transitorias motoras o sensoriales, confusión transitoria, pérdida de memoria transitoria y encefalopatía (ver sección 4.4).

La reacción anafilactoide y el shock anafilactoide pueden llevar a una hipotensión profunda y síntomas asociados y signos como encefalopatía hipóxica, fallo renal y hepático (ver sección 4.4). En varios casos, la extravasación del medio de contraste ha causado dolor local y edema, que generalmente revierte sin secuelas. Se ha producido inflamación, necrosis tisular y síndrome compartimental (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Población pediátrica

Se ha descrito hipotiroidismo transitorio en bebés prematuros, neonatos y en otros niños tras la administración de medios de contraste yodados. Los bebés prematuros son particularmente sensibles al efecto del yodo. Se ha descrito hipotiroidismo transitorio en bebés lactantes prematuros. La madre lactante fue expuesta repetidamente a Omnipaque (ver sección 4.4).

Debe asegurarse, especialmente en bebés y niños pequeños, una hidratación adecuada antes y después de la administración de medios de contraste. Debe suspenderse la medicación nefrotóxica. La tasa de filtración glomerular reducida dependiente de la edad en niños pequeños puede también resultar en un retraso en la excreción de los medios de contraste.

4.9. Sobredosis

Los datos preclínicos indican un elevado margen de seguridad para NITIGRAF y no se ha establecido un nivel superior de dosis para el uso rutinario intravascular. Los síntomas por sobredosificación son improbables en pacientes con función renal normal a no ser que el paciente haya recibido más de 2000 mg I/kg peso corporal durante un período de tiempo limitado. La duración del procedimiento es importante para la tolerancia a altas dosis del medio de contraste ($t_{1/2} = 2$ horas). La sobredosis accidental es más probable después de procedimientos angiográficos complejos en niños, particularmente cuando se administran inyecciones múltiples del medio de contraste de elevada concentración.

En casos de sobredosis, cualquier desequilibrio del agua o de los electrolitos resultante se debe corregir. La función renal debe ser monitorizada durante los 3 días siguientes. Si se necesita, se puede utilizar la hemodiálisis para aclarar el exceso de medio de contraste. No hay un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medios de contraste para rayos X de baja osmolaridad, hidrosolubles y nefrotrópicos. Código ATC: V08AB.

Se ha observado que la mayoría de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos y de coagulación evaluados después de la inyección intravenosa de iohexol en voluntarios sanos, no presentan desviaciones significativas respecto a sus valores previos a la inyección. Los pocos cambios observados en los parámetros de laboratorio fueron menores y sin importancia clínica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Cerca del 100 % del iohexol inyectado por vía intravenosa se excreta inalterado a través de los riñones en 24 horas en pacientes con función renal normal. La vida media de eliminación es aproximadamente 2 horas en pacientes con función renal normal.

No se han detectado metabolitos.

La unión de NITIGRAF a proteínas plasmáticas es tan baja que no tiene relevancia clínica.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El iohexol tiene una toxicidad intravenosa aguda muy baja en ratones y ratas. Los estudios en animales han mostrado que el iohexol tiene una unión a proteínas muy baja, y es bien tolerado por los riñones. La toxicidad cardiovascular y neuronal es muy baja. La capacidad de liberación de histamina y la actividad anticoagulante han mostrado ser menores que para los medios de contraste iónicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Trometamol
Edetato de calcio y sodio
Ácido clorhídrico
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C. Proteger de la luz y de los rayos X

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El producto se envasa en bolsas de Cryovac®, libres de poli(cloruro de vinilo), con sobreembalaje metálico de triple capa.

NITIGRAF 300 mg /ml solución inyectable EFG se presenta en bolsas de 50 ml, 100 ml y 500 ml.
NITIGRAF 350 mg /ml solución inyectable EFG se presenta en bolsas de 50 ml y 100 ml.

Las bolsas de 50 ml son monodosis. Las bolsas de 100 ml son monodosis y multidosis. Las bolsas de 500 ml son multidosis. Las bolsas multidosis son sólo para administración intravenosa.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones transparentes y libres de partículas visibles.

Las extracciones deben realizarse en condiciones asépticas. El envase no debe abrirse.

Instrucciones para la administración si se utilizan bolsas monodosis:

- El producto se debe introducir en la jeringa inmediatamente antes de usarse.

- Tras desinfectarse el tapón, la solución debe extraerse a través del tapón utilizando una jeringa de un solo uso y agujas estériles de un solo uso.
- Cualquier cantidad del medio de contraste no utilizada que quede en la bolsa monodosiis debe desecharse después de cada exploración.

Instrucciones para la administración si se utilizan bolsas multidosis:

- Las bolsas multidosis solo deben utilizarse conectadas a autoinyectores/bombas.
- Los autoinyectores/bombas no deben utilizarse en niños pequeños.
- Debe realizarse una única perforación.
- La vía de conexión que se dirige desde el autoinyector/bomba hasta el paciente debe cambiarse después de cada paciente.
- Cualquier cantidad del medio de contraste no utilizada que quede en la bolsa y en todos los tubos conectores debe desecharse al final del día.
- Deben seguirse las instrucciones del fabricante del autoinyector/bomba.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JUSTE S.A.Q.F
Avda. de San Pablo, 27
28823 Coslada (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

NITIGRAF 300 mg/ml solución inyectable EFG: 68.052
NITIGRAF 350 mg/ml solución inyectable EFG: 68.053

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

04/Octubre /2006
Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios <http://www.aemps.gob.es/>