



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-118449121-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-118449121-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLAROGRAF 240 – CLAROGRAF 300 – CLAROGRAF 370 / IOPROMIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLAROGRAF 240: IOPROMIDA 498,72 mg/ml – CLAROGRAF 300: IOPROMIDA 623,40 mg/ml – CLAROGRAF 370: IOPROMIDA 768,86 mg/ml; aprobado por Certificado N° 39.129.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CLAROGRAF 240 – CLAROGRAF 300 – CLAROGRAF 370 / IOPROMIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLAROGRAF 240: IOPROMIDA 498,72 mg/ml – CLAROGRAF 300: IOPROMIDA 623,40 mg/ml – CLAROGRAF 370: IOPROMIDA 768,86 mg/ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 240: IF-2023-142909678-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 240: IF-2023-142908839-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 300: IF-2023-142909409-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 300: IF-2023-142908531-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 370: IF-2023-142909103-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 370: IF-2023-142907994-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-142909939-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-142910233-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.129, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-118449121-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CLAROGRAF 370
IOPROMIDA 768,86 mg/ ml
Solución Inyectable

Vías de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intraarticular-Intrauterina

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene:

Iopromida	768,86 mg
Edetato calcico disódico	0,10 mg
Trometamol	2,42 mg
Acido clorhidrico 10%	5,60 mg
Agua para uso inyectable	628,72 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

USO: ampollas de uso único para administración I.A. – I.V. – I.U

CONSERVACION: Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

CONTENIDO: 1 frasco ampolla de 50 ml (*) USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT)

Certificado N° 39.129

Fabricado por: GOBBI NOVAG S.A.

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

0800-333-1752, www.gobbinovag.com

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15020

Lote N°:

Vencimiento:

() Nota: estuches conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml contienen idéntica información.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo secundario 370 - Certificado N39.129

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:29:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:29:07 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CLAROGRAF 300
IOPROMIDA 623,40 mg/ ml

Solución Inyectable

Vías de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intraarticular-Intrauterina

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene:

Iopromida	623,40 mg
Edetato calcico disódico	0,10 mg
Trometamol	2,42 mg
Acido clorhidrico 10%	5,60 mg
Agua para uso inyectable	696,78 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

USO: ampollas de uso único para administración I.A. – I.V. – I.U.

CONSERVACION: Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

CONTENIDO: 1 frasco ampolla de 50 ml (*) USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT)

Certificado N° 39.129

Fabricado por: GOBBI NOVAG S.A.

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

0800-333-1752, www.gobbinovag.com

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15020

Lote N°:

Vencimiento:

() Nota: estuches conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml contienen idéntica información.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo secundario 300 - Certificado N39.129.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:29:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:29:43 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CLAROGRAF 240
IOPROMIDA 498,72 mg/ ml

Solución Inyectable

Vías de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intratecal-Intraarticular-Intrauterina

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada 1 ml de solución contiene:

Iopromida	498,72 mg
Edetato calcico disódico	0,10 mg
Trometamol	2,42 mg
Acido clorhídrico 10%	5,60 mg
Agua para uso inyectable	755,46 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

USO: ampollas de uso único para administración I.A – I.V. – I.T – I.U

CONSERVACION: Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

CONTENIDO: 1 ampolla de 20 ml (*)

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT)

Certificado N° 39.129

Fabricado por: GOBBI NOVAG S.A.

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

0800-333-1752, www.gobbinovag.com

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15020

Lote N°:

Vencimiento:

() Nota: estuches conteniendo 1 ampolla y 1 frasco ampolla de 20, 50, 100 y 200 ml contienen idéntica información.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo secundario 240 - Certificado N39.129.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:04 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:04 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

CLAROGRAF 370

IOPROMIDA 768,86 mg/ ml

Solución Inyectable

Vía de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intraarticular-Intrauterina

Contenido: 50 mL. (*) Uso Hospitalario Exclusivo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Certificado N° 39.129

GOBBI NOVAG S.A.

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

Lote N°:

Vencimiento:

(*) Los envases conteniendo 100 ml declaran idéntica información.

Ultima revisión: AGOSTO 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 370 - Certificado N39.129

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:25 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

CLAROGRAF 300

IOPROMIDA 623,40 mg/ ml

Solución Inyectable

Vía de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intraarticular-Intrauterina

Contenido: 50 mL. (*) Uso Hospitalario Exclusivo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Certificado N° 39.129

GOBBI NOVAG S.A.

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

Lote N°:

Vencimiento:

(*) Los envases conteniendo 100 ml declaran idéntica información.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 300 - Certificado N39.129

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:30:47 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

CLAROGRAF 240

IOPROMIDA 498,72 mg/ ml

Solución Inyectable

Vía de administración: Intraarterial-Intravenosa-Intratecal-Intraarticular-Intrauterina

Contenido: 20 mL. (*)

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Certificado N° 39.129

GOBBI NOVAG S.A.

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

Lote N°:

Vencimiento:

(*) Los envases conteniendo 20, 50, 100 y 200 ml declaran idéntica información.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 240 - Certificado N39.129.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:08 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CLAROGRAF 240 – 300 - 370

IOPROMIDA

Solución Inyectable

Vías de administración Intraarterial – Intravenosa – Intratecal – Intraarticular -
Intrauterina

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Formula cualicuantitativa:

Cada 1 ml de solución contiene:

	240	300	370
Iopromida	498,72 mg	623,40 mg	768,86 mg
Edetato cálcico disódico	0,10 mg	0,10 mg	0,10 mg
Trometamol	2,42 mg	2,42 mg	2,42 mg
Ácido clorhídrico 10%	5,60 mg	5,60 mg	5,60 mg
Agua para uso inyectable	755,46 mg	696,78 mg	628,72 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste para rayos-X de baja osmolaridad, hidrosolubles y nefrotrópicos. Código ATC: V08AB05.

INDICACIONES:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

CLAROGRAF está indicado en adultos para:

- realce de contraste en tomografía computarizada (TC)
- angiografía por sustracción digital (ASD)
- arteriografía convencional
- angiocardiografía
- urografía intravenosa
- flebografía de extremidades
- flebografía convencional de extremidades
- mielografía lumbar, torácica y cervical
- artrografía e histerosalpingografía

PROYECTO DE PROSPECTO

CLAROGRAF 300 – 370, además esta indicado para:

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

CLAROGRAF está indicado en población pediátrica de 0-18 años para:

- realce de contraste en tomografía computarizada (TC)
- angiografía por sustracción digital (ASD)
- urografía intravenosa
- flebografía

CLAROGRAF 300 – 370, además está indicado para:

- arteriografía convencional

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES:

Acción Farmacológica

El compuesto que proporciona el contraste en las formulaciones de CLAROGRAF 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.

(CLAROGRAF 300 – 370: 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

PROYECTO DE PROSPECTO

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.)

Farmacocinética:

- Distribución

Tras su administración por vía intraarterial o intravenosa, CLAROGRAF 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 $0,9 \pm 0,2$ %. 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 CLAROGRAF, 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 CLAROGRAF, 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 CLAROGRAF 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.

Tras la mielografía lumbar, Clarograf se excreta por vía renal en 72 horas prácticamente en su totalidad, con una semivida prolongada. Se han observado importantes desviaciones en la semivida plasmática.

- Poblaciones especiales de pacientes

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad. No hay resultados referentes a potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Los estudios de tolerancia local tras la administración intravenosa, intraarterial e intramuscular, no mostraron reacciones adversas significativas de intolerancia.

Los estudios de genotoxicidad realizados con iopromida no mostraron potencial genotóxico.

POSOLOGÍA Y FORMA 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.).

Adultos

Indicación CLAROGRAF 240	Dosis Recomendada (inyección única)	Dosis Máxima Total
Flebografía de Extremidades		
– superiores	50 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.
– inferiores	50 – 80 ml	1,5 g l por kg.p.c.
Angiografía por Sustracción Digital (ASD)		
– intravenosa	40 – 70 ml	1,5 g l por kg.p.c.
	Velocidad del flujo: 8 – 12 ml/s en la vena cubital; 10 – 20 ml/s 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.	
– Intraarterial	3 – 30 ml	1,5 g l por kg.p.c.
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes mas pequeños y concentraciones mas bajas de	

PROYECTO DE PROSPECTO

	<p>iodo que en la técnica intravenosa. Cuando mas 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.</p>		<p>Administración por vía intraarterial o intravenosa</p>
Tomografía Computarizada (TC)			
- Craneal	1,5 – 2,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
- De cuerpo entero	1,5 – 2,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
<p>Las dosis necesarias del medio de contraste y sus velocidades de administración depende del órgano a estudiar, del problema diagnostico planteado y, en especial, de los distintos tiempos de exploración y reconstrucción de la imagen de los escáneres utilizados</p>			
Urografía Intravenosa	0,3 g I/kg p.c. = 1,3 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
	<p>Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con la función renal restringida, si se considera necesario</p>		
Melografía lumbar, torácica y cervical	Hasta 12,5 ml	3 g de I (12,5 ml) en una exploración	Administración por vía intratecal.
	<p>Frecuentemente son suficientes dosis menores si se dispone de equipos que permitan la obtención de imágenes en todas las proyecciones necesarias sin movilizar al paciente y con los que la administración del medio de contraste pueda realizarse bajo control fluoroscópico. No debe sobrepasarse la dosis de 3 g de iodo en una exploración</p>		El uso repetido no esta autorizado para esta indicación
Artrografía	3 – 15 ml	15 ml	Administración por vía intraarticular. El uso repetido no esta autorizado para esta indicación
Histerosalpingografía	10 – 25 ml	25 ml	Administración por vía intrauterina. El uso repetido no esta autorizado para esta indicación

Indicación CLAROGRAF 300	Dosis recomendada (inyección única)	Dosis máxima total
Arteriografía convencional		
- 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

- Carotidea retrograda	30 – 40 ml	1,5 g l por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa
Aortografía convencional			
- Torácica	50 – 80 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Abdominal	40 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Arteriografía de extremidades			
- Superiores	6 – 12 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Inferiores	20 – 30 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Flebografía de extremidades			
- Superiores	14 – 30 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Inferiores	30 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Angiografía por sustracción digital (ASD)			
- Intravenosa	30 – 60 ml	1,5 g l 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		
- Intraarterial	2 – 25 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes mas pequeños y concentraciones mas bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuando mas 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.		
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		

PROYECTO DE PROSPECTO

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 esta autorizado para esta indicación

Indicación CLAROGRAF 370	Dosis recomendada (inyección única)	Dosis máxima	
Arteriografía convencional			
- Angiocardiógrafa selectiva de cavidades cardiacas	40 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Angiografía coronaria	5 – 8 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Angiografía del cayado aórtico	40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Angiografía vascular selectiva	5 – 12 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- Angiografía carotídea retrograda	24 – 32 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Aortografía convencional			
- Torácica	40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- abdominal	32 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Arteriografía de extremidades			
- superiores	5 – 10 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- inferiores	16 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Flebografía de extremidades			
- superiores	12 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- inferiores	24 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Angiografía por sustracción digital (ASD)			
- intravenosa	30 – 60 ml	1,5 g l 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		Administración por vía intraarterial o intravenosa

PROYECTO DE PROSPECTO

	después		
- intraarterial	2 – 20 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 mas selectiva se la angiografía, menores dosis de medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida		
Tomografía computarizada (TC)			
- craneal	1,0 – 1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
- de cuerpo entero	1,0 – 1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
	Las dosis necesarias de 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 I/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c.	1,5 g I 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 I por kg.p.c.	Administración por vía intravenosa
Artrografía	3 – 15 ml	15 ml	Administración por vía intraarticular. El uso repetido no esta autorizado para esta indicación
Histerosalpingografía	10 – 25 ml	25 ml	Administración vía intrauterina. El uso repetido no esta autorizado para esta indicación

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes en 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):

PROYECTO DE PROSPECTO

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)	Vías de administración
Urografía intravenosa	Neonatos (menores de 1 mes) Clarograf 240 Clarograf 300 Clarograf 370	1,2 g l/kg.p.c. = 5,0 ml/kg.p.c. 1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c. 1,2 g l/kg.p.c. = 3,2 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años) Clarograf 240 Clarograf 300 Clarograf 370	1,0 g l/kg.p.c. = 4,2 ml/kg.p.c. 1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c. 1,0 g l/kg.p.c. = 2,7 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años) Clarograf 240 Clarograf 300 Clarograf 370	0,5 g l/kg.p.c. = 2,1 ml/kg.p.c. 0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c. 0,5 g l/kg.p.c. = 1,4 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años Clarograf 240 Clarograf 300 Clarograf 370	0,3 g l/kg.p.c. = 1,3 ml/kg.p.c. 0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. 0,3 g l/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c.	
Tomografía Computarizada (TC)	De 0 a 18 años Clarograf 240 Clarograf 300 Clarograf 370	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Dosis recomendada: 2 – 3 ml/kg.p.c. 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 Clarograf 240-300 Clarograf 300	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	Administración intraarterial e intravenosa

PROYECTO DE PROSPECTO

		29 días, volumen máximo: 5 ml/kg.p.c.	
Flebografía	De 0 a 18 años Clarograf 240-300	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 Clarograf 300 Clarograf 300	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. (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO)

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 preexistente, se debe emplear la menor dosis diagnóstica (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO)

CLAROGRAF 240: No administrar por vía intratecal en pacientes con disfunción renal (creatinina sérica >1,3 mg/dl)

Forma de administración

Información general

- Recomendaciones dietéticas

PROYECTO DE PROSPECTO

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. (*VER PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES*)

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.

PROYECTO DE PROSPECTO

En la Tomografía Computarizada, siempre que se pueda, se debe inyectar CLAROGRAF 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): CLAROGRAF 300-370 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 CLAROGRAF durante 3 - 5, 1 - 2 y 1 - 2 minutos respectivamente, normalmente el parénquima renal se opacifica de forma intensa tras 5-10, 3 - 5 y 3 - 5 minutos respectivamente y la pelvis renal con el tracto urinario en 12 a 20, 8 a 15 y 8 a 15 minutos respectivamente 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.

Administración por vía intratecal:

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

Cuanto más se mueva el paciente o más esfuerzos realice después de la administración del medio de contraste, más rápidamente se mezclará éste con el líquido cefalorraquídeo de otras regiones sin interés. Como consecuencia de ello, la densidad del contraste obtenida disminuirá con mayor rapidez de lo habitual.

PROYECTO DE PROSPECTO

Después de la realización de la exploración, el medio de contraste debe ser dirigido hacia la región lumbar. Esto se consigue manteniendo al paciente sentado con su espalda en posición vertical o, en caso de que el paciente esté encamado, elevando la cabecera de la cama unos 15º durante al menos 6 horas. Después, el paciente debe permanecer en reposo durante aproximadamente 18 horas, con objeto de minimizar cualquier malestar derivado de la pérdida de líquido cefalorraquídeo. Durante este periodo, se recomienda mantener al paciente en observación, con objeto de detectar posibles reacciones adversas que pudieran tener lugar.

Los pacientes con sospecha de tener un umbral convulsivo disminuido deben ser estrechamente vigilados durante algunas horas.

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.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (incluida alergia al yodo)
- Hipertiroidismo clínico
- No deben realizarse histerosalpingografías durante el embarazo, como en todos los procedimientos radiológicos, o en presencia de procesos inflamatorios agudos en la cavidad pélvica
- La administración por vía intratecal no debe realizarse en pacientes con antecedentes de epilepsia, o en tratamiento anticonvulsivo, ni con enfermedad cerebral convulsiva y/o disfunción renal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Para todas las indicaciones

Reacciones de Hipersensibilidad

CLAROGRAF 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 REACCIONES ADVERSAS*). La mayoría de estas

PROYECTO DE PROSPECTO

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 CLAROGRAF o a alguno de sus excipientes, o con una historia de reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste iodado 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 estas reacciones mientras toman beta bloqueantes pueden ser resistentes al tratamiento con beta agonistas (*VER INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION*).

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).

PROYECTO DE PROSPECTO

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 CLAROGRAF 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.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente en prematuros, que han sido expuestos a CLAROGRAF a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, debido a que una exposición a un exceso de iodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

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 REACCIONES ADVERSAS*). 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

PROYECTO DE PROSPECTO

Se debe asegurar un estado de hidratación adecuado en todos los pacientes antes de la administración de CLAROGRAF por vía intraarterial, intravenosa o intratecal (*VER 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 LESIÓN RENAL AGUDA Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR y 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.

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 CLAROGRAF. En algunos casos, puede aparecer una insuficiencia renal aguda.

PROYECTO DE PROSPECTO

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.

- insuficiencia renal preexistente (*VER POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION*)
- deshidratación
- diabetes mellitus
- mieloma múltiple / paraproteinemia
- dosis altas y/o repetidas de CLAROGRAF

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 LRAPC con la administración de contraste intravenoso o intraarterial con la exposición renal de segundo paso. (*VER HIDRATAACION*)

Se puede administrar CLAROGRAF 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 INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION*).

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 CLAROGRAF 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.

PROYECTO DE PROSPECTO

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 CLAROGRAF 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 paraproteinemia de Waldestrom

Los pacientes con mieloma múltiple o paraproteinemia 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).

Administración por vía intratecal

PROYECTO DE PROSPECTO

Es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes con historia de convulsiones debido a un incremento del riesgo de crisis convulsivas relacionado con la administración por vía intratecal de iopromida.

Se recomienda disponer del equipo y los fármacos necesarios para contrarrestar cualquier convulsión que pudiera ocurrir.

La mayoría de las reacciones adversas después de una mielografía ocurren algunas horas después de la administración. Durante este periodo de tiempo se recomienda la observación de los pacientes.

No existen datos sobre el uso de iopromida administrado por vía intratecal en población pediátrica ni en pacientes con disfunción renal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl).

CLAROGRAF no está indicado para ventriculografía cerebral y cisternografía.

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.

Interacción con otros medicamentos 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 CLAROGRAF 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 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

PROYECTO DE PROSPECTO

refractarios a los efectos del tratamiento con agonistas de los receptores beta (VER *ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*).

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 CLAROGRAF.

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 CLAROGRAF debido a la disminución de la captación del radiofármaco.

FERTILIDAD, 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 yodado teniendo en cuenta la sensibilidad del tiroides fetal por el yodo, ya que la sobrecarga aguda de yodo tras la administración de un contraste yodado a la madre puede provocar disfunción tiroidea fetal.

Lactancia:

PROYECTO DE PROSPECTO

No se ha investigado la seguridad de CLAROGRAF en lactantes. La excreción de los medios de contraste en la leche humana es escasa. No es previsible daño alguno para el lactante (*VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de CLAROGRAF 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 (> 4 %) en pacientes recibiendo CLAROGRAF son cefalea, náuseas y vasodilatación.

Las reacciones adversas más graves observadas en pacientes recibiendo CLAROGRAF 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.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con CLAROGRAF 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"

Trastornos del sistema inmunológico:

PROYECTO DE PROSPECTO

- *Poco frecuentes:* Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides (shock anafiláctico*, parada respiratoria*, broncoespasmo*, edema laríngeo* o faríngeo* o facial o lingual, espasmo laríngeo o faríngeo, asma*, conjuntivitis, lagrimeo, estornudos, tos edema de mucosas, rinitis, ronquera, irritación de garganta, urticaria, prurito, angioedema)

Trastornos endocrinos:

- *Frecuencia desconocida:* crisis tirotoxicas, trastorno tiroideo

Trastornos psiquiátricos:

- *Raras:* ansiedad

Trastornos del sistema nervioso:

- *Frecuentes:* mareos, cefalea, disgeusia
- *Poco frecuentes:* reacción vasovagal, estado confusional, nerviosismo, parestesia/hipoestesia, somnolencia
- *Frecuencia desconocida:* coma*, isquemia o infarto* cerebral, accidente cerebrovascular*, edema cerebral^a*, convulsión*, ceguera cortical transitoria^a, pérdida de la consciencia, agitación, amnesia, temblor, trastornos del habla, paresia/parálisis, encefalopatía por contraste.

Trastornos oculares:

- *Frecuentes:* visión borrosa, alteraciones de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto:

- *Frecuencia no conocida:* trastornos de audición

Trastornos cardíacos:

- *Frecuentes:* dolor/malestar en el pecho
- *Poco frecuentes:* arritmias*
- *Raras:* parada cardíaca*, isquemia de miocardio*, palpitaciones
- *Frecuencia no conocida:* infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca*, bradicardia*, taquicardia, cianosis*

Trastornos vasculares:

- *Frecuentes:* hipertensión, vasodilatación
- *Poco frecuentes:* hipotensión*
- *Frecuencia no conocida:* shock*, fenómenos tromboembólicos^a, vasoespasmo^a

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- *Poco frecuentes:* disnea*
- *Frecuencia no conocida:* edema pulmonar*, insuficiencia respiratoria*, aspiración*

Trastornos gastrointestinales:

- *Frecuentes:* vómitos, náuseas
- *Poco frecuentes:* dolor abdominal

PROYECTO DE PROSPECTO

- *Frecuencia no conocida:* disfagia, agrandamiento de las glándulas salivales, diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- *Frecuencia no conocida:* reacciones cutáneas bullosas (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:

- *Frecuencia no conocida:* síndrome compartimental en caso de extravasación^a

Trastornos renales y urinarios:

- *Frecuencia no conocida:* insuficiencia renal^a, fallo renal agudo^a

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- *Frecuentes:* dolor, reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos, p.ej. dolor, sensación de calor[§], edema[§], inflamación[§] y lesión[§] del tejido blando en caso de extravasación), sensación de calor
- *Poco frecuente:* edema
- *Frecuencia no conocida:* malestar general, escalofríos, palidez

Exploraciones complementarias:

- *Frecuencia no conocida:* fluctuaciones de la temperatura corporal.

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

^a*Solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa*

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

Además de las reacciones adversas listadas anteriormente, con la administración por vía intratecal se han notificado las siguientes reacciones adversas: meningitis química y meningismo con una frecuencia desconocida.

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

Descripción de algunas reacciones adversas

Basada en la experiencia con otros medios de contraste no iónicos, las siguientes reacciones adversas pueden aparecer con la administración por vía intratecal además de las reacciones adversas listadas anteriormente:

Psicosis, neuralgia, paraplejia, meningitis aséptica, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dificultades miccionales, EEG anormal.

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Si observa cualquier otro efecto adverso no descrito anteriormente, comuníquese a su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Si el paciente experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentre incluida en este prospecto, puede notificarla a través del

“SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT”

ingresando a través del sitio web:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

o comunicarse con “ANMAT RESPONDE” al teléfono gratuito:

0800-333-1234

O, alternativamente a GOBBI NOVAG S.A.

LÍNEA GRATUITA: 0800-333-1752

CORREO ELECTRÓNICO: farmacovigilancia@gobbinovag.com

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, para evitar el riesgo de posibles incompatibilidades.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CLAROGRAF 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.

- Viales/Frascos

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

PROYECTO DE PROSPECTO

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 (≥ 200 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 de 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 CLAROGRAF 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.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los resultados de los estudios de toxicidad aguda en animales no indican riesgo alguno de intoxicación aguda tras la administración de CLAROGRAF.

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.

CLAROGRAF es dializable.

PROYECTO DE PROSPECTO

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.

Sobredosis intratecal

Pueden aparecer complicaciones neurológicas graves. En caso de sobredosis intratecal accidental, se recomienda una monitorización estrecha.

En caso de una sobredosis por vía intratecal accidental, el paciente debe ser estrechamente vigilado durante las primeras 12 horas, con objeto de detectar signos indicativos de una alteración grave del SNC. Estos signos pueden ser hiperreflexia ascendente o espasmos tónico-clónicos y en casos graves, afectación encefálica con convulsiones generalizadas, hipertermia, estupor y depresión respiratoria. Con objeto de prevenir la llegada de grandes cantidades de CLAROGRAF a las cisternas, la aspiración del medio de contraste debe realizarse de la forma más completa posible.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455

U optativamente en otros centros de intoxicación.

PRESENTACIONES:

CLAROGRAF 240: envases conteniendo 1 ampolla de 20 ml y 1 frasco ampolla de 20, 50, 100 y 200 ml

CLAROGRAF 300: envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml

CLAROGRAF 370: envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura menor a 30°C.

Conservar protegido de la luz y de la radiación ionizante

Debe ser calentado a temperatura corporal antes de su administración.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA.**

PROYECTO DE PROSPECTO
“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 39.129

GOBBI NOVAG S.A.

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15.020

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

www.gobbinovag.com

Industria Argentina

Ultima revisión: AGOSTO 2023



DOMINGUEZ Martin Cesar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - Prospectos - Certificado N39.129

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 27 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:28 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:28 -03:00

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

**CLAROGRAF 240 – 300 – 370
IOPROMIDA**

Solución Inyectable

Vía de administración Intraarterial – Intravenosa – Intratecal – Intraarticular -
Intrauterina

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1. Qué es CLAROGRAF y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLAROGRAF**
- 3. Cómo usar CLAROGRAF**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de CLAROGRAF**
- 6. Contenido del envase e información adicional**

1. Qué es CLAROGRAF y para qué se utiliza

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

CLAROGRAF pertenece al grupo de medicamentos denominados medios de contraste para rayos X de baja osmolaridad, hidrosoluble y nefrotropicos.

CLAROGRAF se utiliza para intensificar el contraste durante la visualización de diferentes zonas corporales mediante determinadas técnicas radiológicas:

- Tomografía computarizada (TC, obtención de imágenes de cortes o secciones de una región concreta del cuerpo).
- Flebografía de extremidades (para la visualización de venas de las extremidades) en adultos y flebografía en niños.
- La angiografía (visualización de los vasos circulatorios) por sustracción digital (ASD) intraarterial/intravenosa.
- Urografía intravenosa (para la visualización de las vías urinarias)

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

- Mielografía lumbar, torácica y cervical (visualización de las estructuras dentro de la columna vertebral) mediante uso intratecal (administración en el espacio que rodea la medula espinal)
- Artrografía (visualización de las articulaciones) e histerosalpingografía (visualización del útero y de las trompas)
- Arteriografía convencional (para la visualización de las arterias)
- Mamografía (para la visualización del interior de las mamas) con contraste (CEM) en mujeres adultas para evaluar y detectar lesiones de mama conocidas o sospechadas, como complemento de la mamografía (con o sin ecografía) o como alternativa a la resonancia magnética (RM) cuando la RM esta contraindicada o no está disponible.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLAROGRAF

No use CLAROGRAF si

- Es alérgico (hipersensible) al principio activo o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Padece hipertiroidismo clínico (su grandura tiroides produce demasiada hormona tiroidea)
- Esta embarazada o presenta inflamación aguda de la cavidad pélvica y va a realizársele una histerosalpingografía (visualización del útero y de las trompas)

El uso **intratecal** de CLAROGRAF no debe realizarse en pacientes:

- Con antecedentes de epilepsia
- En tratamiento anticonvulsivo (tomando medicamentos para combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos, por ejemplo barbitúricos, benzodiazepinas, bromuros, carbamatos e hidantoinatos)
- Con enfermedad cerebral convulsiva
- Con disfunción renal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl)

Advertencias y precauciones

Consulte a su medico antes de usar CLAROGRAF:

- Si ha sufrido alguna vez una erupción cutánea o una descamación cutánea graves, formación de ampollas y/o úlceras bucales tras el uso de CLAROGRAF

Tenga especial cuidado con CLAROGRAF

Para todas las indicaciones

- Si usted ha padecido alguna reacción alérgica a otro medio de contraste iodado, ya que hay un aumento del de reacciones de hipersensibilidad (alérgicas). El riesgo de reacciones alérgicas y en pacientes con hipersensibilidad conocida a CLAROGRAF o a alguno de sus excipientes. Su medico puede considerar la premedicacion con corticoesteroides para minimizar las reacciones alérgicas. Los pacientes que presentan estas reacciones mientras están en tratamiento con beta-bloqueantes pueden presentar resistencia al tratamiento con beta-agonistas (*VER USO DE CLAROGRAF CON OTROS MEDICAMENTOS*). En el supuesto caso de que aparezca una reacción de hipersensibilidad grave, los



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

pacientes con enfermedades cardiovasculares (del corazón) son mas susceptibles a presentar reacciones graves e incluso con desenlace fatal. 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.

- Se han notificado reacciones cutáneas graves tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) asociados al uso de CLAROGRAF. Solicite asistencia médica inmediatamente si nota alguno de los signos descritos en el punto 4.
- Si usted padece una disfunción tiroidea (alteración de la función del tiroides), su médico considerara la necesidad de realizar pruebas de la función tiroidea antes de la administración de CLAROGRAF. Informe a su médico si tiene antecedentes de enfermedad tiroidea, incluido el hipotiroidismo (glándula tiroidea poco activa). Se han notificado análisis de sangre anormales para la función tiroidea después de la obtención de imágenes con medios de contraste que contienen yodo, que pueden sugerir un posible hipotiroidismo o una reducción transitoria (temporal) de la función tiroidea. Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente en prematuros, que han sido expuestos a CLAROGRAF a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, debido a que una exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.
- Si usted padece trastornos del SNC (sistema nervioso central), los pacientes con alteraciones del sistema nervioso central pueden tener un mayor riesgo de complicaciones neurológicas relacionadas con la administración de CLAROGRAF. Las complicaciones neurológicas son mas frecuentes con la realización de angiografía cerebral (radiografía de los vasos del cerebro) y procedimientos relacionados. Durante o poco después de la técnica de imagen usted puede experimentar un trastorno cerebral de corta duración llamado encefalopatía. Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los signos y síntomas relacionados con este trastorno que se describe en el punto 4. Debe tener cuidado en situaciones donde el umbral convulsivo este disminuido, como historial de convulsiones previas o uso de cierta medicación concomitante.
- No se le debe administrar CLAROGRAF si usted esta deshidratado (no ha tomado suficientes líquidos). Para evitar que esto suceda, su médico se asegurara de que usted haya tomado suficientes líquidos antes de su exploración (*VER TENGA ESPECIAL CUIDADO CON CLAROGRAF*). Debe asegurarse un estado de hidratación adecuado en todos los pacientes antes de la administración de CLAROGRAF por vía intraarterial, intravenosa o intratecal. Esto resulta especialmente importante si usted padece un mieloma múltiple (un tipo de cáncer de la células sanguíneas), diabetes mellitus, emisión de un volumen de orina superior al esperado (poliuria) o disminución de la producción de orina (oliguria), hiperuricemia (aumento del ácido úrico en



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

sangre), así como en recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes de edad avanzada. Comuníquese a su médico si tiene problemas de riñón. Su médico se asegurará de que esté bien hidratado antes de su exploración. Sin embargo, no se recomienda administrar líquidos por vía intravenosa (líquido en las venas) si tiene problemas renales. Comuníquese a su médico si tiene problemas renales graves acompañados de enfermedad cardíaca. Administrar líquidos por vía intravenosa (líquido en las venas) puede ser peligroso para el corazón.

- Si usted padece de ansiedad. Los estados de excitación, ansiedad y dolor intensos pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas o la intensidad de las reacciones asociadas a los medios de contraste. En estos casos, informe a su médico, quien intentará minimizar su estado de ansiedad.
- Si usted tiene una edad avanzada, ya que la patología vascular y los trastornos neurológicos que se observan con frecuencia en estos pacientes, aumentan el riesgo de reacciones adversas.
- Si usted sufre un deterioro importante del estado de salud, su médico valorará la necesidad de realizar la exploración.

Además, en caso de **inyección intraarterial o intravenosa** de CLAROGRAF, debe tener también especial cuidado en las siguientes situaciones:

- Si usted recibe CLAROGRAF existe el riesgo de que pueda desarrollar una lesión renal aguda después de la inyección (lesión renal aguda post-contraste (LRA-PC)). Como resultado, es posible que sus riñones no funcionen correctamente durante un corto periodo de tiempo. Algunos pacientes experimentan insuficiencia renal. Esto es especialmente relevante si tiene alguna de las siguientes condiciones:
 - Insuficiencia renal preexistente (los riñones no funcionan correctamente).
 - Diabetes mellitus
 - Deshidratación
 - Mieloma múltiple (cáncer de las células sanguíneas de la médula ósea)
 - Paraproteinemia (enfermedad en la cual se produce una cantidad excesiva de ciertas proteínas)
 - Pacientes que reciben dosis altas o repetidas de CLAROGRAF
- Si usted padece disfunción grave del riñón o del hígado, trastornos combinados de riñones e hígado o van a someterse a un trasplante de hígado. Solo se le administrará CLAROGRAF si es absolutamente necesario. En estos casos, es esencial una hidratación adecuada antes de la administración del medio de contraste.
- Si usted padece diabetes mellitus, ya que la administración de medios de contraste iodados en pacientes diabéticos con daño renal preexistente predispone a disfunción renal.
- Si usted padece alguna enfermedad cardiovascular. Hay un mayor riesgo de que se produzcan cambios del sistema cardiovascular clínicamente relevantes y arritmias (alteraciones del ritmo cardíaco) en pacientes con patología cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa. La inyección intraarterial o

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

intravenosa del medio de contraste puede precipitar la aparición de un edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardiaca.

- Si a usted le han diagnosticado un feocromocitoma (un tipo de tumor) ya que puede tener un mayor riesgo de desarrollar una crisis hipertensiva.
- Si usted padece alguna enfermedad autoinmune (enfermedad del sistema inmune que reconoce como extraños los propios tejidos y en consecuencia los ataca) ya que se han descrito casos de vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos) graves y síndrome de tipo Stevens-Johnson (patología que se caracteriza por un eritema polimorfo y manifestaciones cutáneas, mucosas y oculares).
- Si usted presenta una miastenia gravis (enfermedad en la cual los músculos se debilitan y fatigan fácilmente), ya que pueden agravar los síntomas.
- Se debe tener precaución si usted presenta homocistinuria (enfermedad del metabolismo de las proteínas) debido al riesgo de inducción de trombosis y embolismo.
- Si usted padece mieloma múltiple (un tipo de cáncer de las células sanguíneas) o paraproteinemia de Waldstrom (enfermedad en la cual se produce una cantidad excesiva de ciertas proteínas), ya que tras la administración del medio de contraste usted tiene una mayor predisposición a presentar una insuficiencia transitoria de la función renal.
- La mamografía con contraste les expone a niveles más elevados de radiación ionizante que la mamografía tradicional, aunque siguen estando dentro de los límites definidos por las directrices internacionales sobre mamografía. La dosis de radiación depende del grosor de la mama y del tipo de dispositivo mamográfico utilizado.

Además, en caso de **uso intratecal** debe tener también especial cuidado con CLAROGRAF en las siguientes situaciones:

- El uso intratecal de CLAROGRAF no está indicado para ventriculografía cerebral (radiografía de los ventrículos del cerebro) y cisternografía (radiografía de las cisternas de la base del cráneo).
- No existen datos sobre el uso de CLAROGRAF por vía intratecal en población pediátrica ni en pacientes con disfunción renal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl)
- Si usted padece algún tipo de enfermedad cerebral que cursa con convulsiones no se le debe administrar CLAROGRAF sin realizar antes una cuidadosa valoración. Además se debe disponer previamente del equipo y los fármacos necesarios para contrarrestar cualquier convulsión que le pudiera ocurrir
- La mayoría de las reacciones adversas después de la realización de una mielografía aparecen algunas horas después de la administración del contraste. Durante este periodo se debe observar al paciente.

Además, en caso de utilización de CLAROGRAF para la histerosalpingografía deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- Es necesario excluir toda posibilidad de embarazo
- La inflamación de las trompas uterinas puede aumentar el riesgo de reacciones

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

tras la histerosalpingografía.

Consulte a su médico, incluso si alguna de las circunstancias anteriormente mencionadas le hubieran ocurrido alguna vez.

Uso de CLAROGRAF con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Ciertos medicamentos pueden interactuar, en estos casos puede resultar necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de los medicamentos. Es especialmente importante que informe a su médico si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- Metformina (biguanida: fármaco utilizado en el tratamiento de algunas formas de diabetes mellitus): en pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de biguanidas puede verse disminuida, dando lugar a la acumulación y desarrollo de acidosis láctica (acumulación del ácido láctico en el cuerpo). Como el uso de CLAROGRAF 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. En base a las mediciones de la función renal, se debe considerar la necesidad de interrumpir la administración y metformina.
- Neurolépticos (medicamentos comúnmente usados para el tratamiento de la psicosis), analgésicos (medicamentos que calman o eliminan el dolor), antieméticos (fármacos que impiden el vómito o náuseas), antihistamínicos (medicamentos para el tratamiento de la rinitis o dermatitis alérgica) y sedantes (tranquilizantes). Con el uso de estos medicamentos, su susceptibilidad a las convulsiones puede verse reducida y, por tanto, tiene un mayor riesgo de reacciones relacionadas con el medio de contraste. La terapia con estos fármacos deberá suspenderse 48 horas antes de la administración del contraste y no se reanudará antes de las 12 horas posteriores al reconocimiento.
- Beta-bloqueantes, ya que las reacciones de hipersensibilidad pueden agravarse, sobre todo en caso de predisposición alérgica, asma bronquial o con antecedentes de alergia a otros medios de contraste. Además puede no responder al tratamiento estándar con beta-agonistas.
- Interleukina-2, ya que los tratamientos previos (de hasta varias semanas) con interleukina-2 se ha asociado con un incremento del riesgo de aparición de reacciones retardadas a CLAROGRAF.
- 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 su médico deberá administrarle sales de rehidratación para minimizar el riesgo de insuficiencia renal aguda.
- Interferencias con pruebas analíticas: los medios de contraste yodados pueden

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

interferir con los estudios de la función tiroidea, ya que la capacidad del tiroides de fijar yodo puede estar reducida durante varias semanas.

- Radiofármacos: si a usted le van a realizar pruebas para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del tiroides con radioisótopos, deben ser retrasadas hasta varias semanas después de la administración de CLAROGRAF, debido a una disminución en la captación del radioisótopo.

Uso de CLAROGRAF con alimentos y bebidas

Puede mantener una dieta normal hasta dos horas antes de la exploración. Durante las 2 horas previas al estudio, debe abstenerse de comer

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

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

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

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

No se ha investigado la seguridad de CLAROGRAF en mujeres que estaban lactando a sus hijos. Los medios de contraste se eliminan por la leche materna en cantidades mínimas. No es previsible daño alguno para el lactante.

Conducción y uso de máquinas

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

3 Cómo usar CLAROGRAF

Indicaciones

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Esta indicado en adultos para realce del contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía convencional incluyendo la angiocardiógrafa, flebografía convencional de extremidades, angiografía por sustracción digital (ASD), urografía intravenosa, artrografía, histerosalpingografía y mamografía con contraste en mujeres adultas para evaluar y detectar lesiones de mama conocidas o sospechadas como complemento de la mamografía (con o sin ecografía) o como alternativa a la resonancia magnética (RM) cuando la RM esta contraindicada o no está disponible.

CLAROGRAF 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 y flebografía.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Antes de la inyección

CLAROGRAF debe ser calentado a la temperatura corporal antes de su administración. 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 este defectuoso.

Manipulación

- Viales/frascos

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 18G 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 administrado a un paciente y 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 realizara de acuerdo con la normativa local.

- Envases de gran volumen

La extracción múltiple del medio de contraste debe ser realizada con un equipo autorizado para la administración múltiple. Los auto inyectores/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 por otro medio aprobado, que asegure la esterilidad del medio de contraste.

El tubo del inyector al paciente (tubo del paciente) debe ser sustituido 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 este vacío.

Cualquier resto de la solución del medio de contraste en el frasco, tubos de conexión o en cualquier otra parte del material fungible del sistema de inyección, debe ser desechado 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 CLAROGRAF 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 realizara de acuerdo con la normativa local.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicado por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

CLAROGRAF es un medio de contraste que se utiliza para realizar una prueba diagnóstica, la cual deberá llevarse a cabo en presencia de personal cualificado,

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

preferiblemente bajo supervisión de un médico que le indicará en cada momento las instrucciones a seguir.

- Antes de la administración del medio de contraste por vía intraarterial, intravenosa o intratecal, su médico deberá descartar una posible disfunción renal mediante la historia clínica y/o las pruebas de laboratorio.
- Mamografía con contraste (CEM): CLAROGRAF 300 se inyectará por vía intravenosa (una cantidad elevada en la vena) si es posible utilizando un inyector automático

Posología en adultos

Las dosis recomendadas en adultos son las siguientes:

Indicaciones para CLAROGRAF 240	Dosis recomendada (inyección única)	Dosis máxima total	
Flebografía de extremidades			Administración intraarterial o intravenosa
- Superiores	50 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- Inferiores	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
Angiografía por sustracción digital (ASD)			
- Intravenosa	40 – 70 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
		Velocidad del flujo: 8 – 12 ml/seg en la vena cubital; 10 – 20 ml/seg 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.	
- Intraarterial	3 – 30 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
		En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes mas pequeños y concentraciones mas bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuanto mas selectiva sea la angiografía, mejores dosis de medio de contraste se necesitarían. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida.	
Tomografía computarizada (TC)			
- Craneal	1,5 – 2,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
- De cuerpo entero	1,5 – 2,5 ml/kg.p.c.	1,5 g I 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 I/kg.p.c. = 1,3 ml/kg.p.c.	1,5 g I por kg.p.c.	
		Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con la función renal restringida, si se considera necesario	
Mielografía lumbar, torácica y cervical	Hasta 12,5 ml	3 g de I (12,5 ml) en una exploración	Administración por vía intratecal.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

	Frecuentemente son suficientes dosis menores si se dispone de equipos que permitan la obtención de imágenes en todas las proyecciones necesarias sin movilizar al paciente y con los que la administración del medio de contraste pueda realizarse bajo control fluoroscópico. No debe sobrepasarse la dosis de 3 g de yodo en una exploración		El uso repetido no está autorizado para esta indicación
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

Indicaciones para CLAROGRAF 300	Dosis recomendada (inyección única)	Dosis máxima total	
Arteriografía convencional			
- Cayado aórtico	50 – 80 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- Vasculatura selectiva	6 – 15 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
- Carotídea retrograda	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)			
- intravenosa	30 – 60 ml	1,5 g I por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa
	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		
- intraarterial	2 – 25 ml	1,5 g I por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes mas pequeños y concentraciones mas bajas de yodo que en la técnica intravenosa. Cuando mas selectiva sea la angiografía, menores dosis de		

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

	medio de contraste se necesitarán. Por ello, este método se recomienda en pacientes con una función renal restringida		
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

Indicaciones para CLAROGRAF 370	Dosis recomendada (inyección única)	Dosis máxima total	
Arteriografía convencional			
- angiocardiógrafa selectiva de cavidades cardiacas	40 – 60 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía coronaria	5 – 8 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía del cayado aórtico	40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía vascular selectiva	5 – 12 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- angiografía carotídea retrograda	24 – 23 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Aortografía convencional			
- torácica	40 – 65 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- abdominal	32 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Arteriografía de extremidades			

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

- superiores	5 – 10 ml	1,5 g l por kg.p.c.	Administración por vía intraarterial o intravenosa
- inferiores	16 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Flebografía de extremidades			
- superiores	12 – 24 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
- inferiores	24 – 49 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
Angiografía por sustracción digital (ASD)			
- intravenosa	30 – 60 ml	1,5 g l 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		
- intraarterial	2 – 20 ml	1,5 g l por kg.p.c.	
	En la ASD intraarterial son suficientes volúmenes más pequeños y concentraciones más bajas 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		
Tomografía computarizada (TC)			
- craneal	1,0 – 1,5 ml/kg.p.c.	1,5 g l por kg.p.c.	
- de cuerpo entero	1,0 – 1,5 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. = 0,8 ml/kg.p.c.	1,5 g l por kg.p.c.	
	Es posible aumentar la dosis recomendada en pacientes obesos o con 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 intravenosa. El uso repetido no está autorizado para esta indicación

Posología 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 (menores de 18 años de edad):

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Las dosis recomendadas en niños se muestran en la tabla de abajo.
 Los riñones infantiles, todavía inmaduros, obligan 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) CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300 CLAROGRAF 370	1,2 g l/kg.p.c. = 5,0 ml/kg.p.c. 1,2 g l/kg.p.c. = 4,0 ml/kg.p.c. 1,2 g l/kg.p.c. = 3,2 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa
	Niños lactantes (entre 1 mes y 2 años) CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300 CLAROGRAF 370	1,0 g l/kg.p.c. = 4,2 ml/kg.p.c. 1,0 g l/kg.p.c. = 3,3 ml/kg.p.c. 1,0 g l/kg.p.c. = 2,7 ml/kg.p.c.	
	Niños pequeños (entre 2 y 11 años) CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300 CLAROGRAF 370	0,5 g l/kg.p.c. = 2,1 ml/kg.p.c. 0,5 g l/kg.p.c. = 1,7 ml/kg.p.c. 0,5 g l/kg.p.c. = 1,4 ml/kg.p.c.	
	Población pediátrica de 11 a 18 años CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300 CLAROGRAF 370	0,3 g l/kg.p.c. = 1,3 ml/kg.p.c. 0,3 g l/kg.p.c. = 1,0 ml/kg.p.c. 0,3 g l/kg.p.c. = 0,8 ml/kg.p.c.	
Tomografía computarizada (TC)	de 0 – 18 años CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300 CLAROGRAF 370	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Dosis recomendada: 2-3 ml/kg.p.c. 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 (ASD)	De 0 – 18 años CLAROGRAF 240 CLAROGRAF 300	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños ≤ 28 días, volumen máximo: 4 ml/kg.p.c. Niños ≥ 29 días, volumen máximo 6 ml/kg.p.c. Niños ≥ 29 días, volumen máximo: 5 ml/kg.p.c.	Administración intravenosa e intraarterial
Flebografía	De 0 – 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 CLAROGRAF 300	Dependiendo de la edad, el peso y la patología. Niños ≤ 28 días, volumen máximo 4 ml/kg.p.c.	Administración intraarterial

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

		Niños \geq 29 días, volumen máximo: 5 ml/kg.p.c.	
<p>Los niños menores de 1 año y especialmente los recién nacidos son susceptibles de padecer alteraciones tanto de la dinámica sanguínea como del contenido en electrolitos del organismo. Se debe tener precaución con la dosis del medio de contraste a administrar, la realización técnica del procedimiento radiológico y su estado general.</p> <p>Las dosis recomendadas en neonatos, niños lactantes, niños pequeños y población pediátrica de 11 a 18 años, no deben sobrepasarse.</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia hepática:</u></p> <p>No es necesario realizar un ajuste de la dosis (<i>VER QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CLAROGRAF</i>)</p> <p><u>Pacientes con insuficiencia renal:</u></p> <p>Debido a que CLAROGRAF es excretado casi exclusivamente de forma inalterada por los riñones, la eliminación de CLAROGRAF se encuentra prolongada en pacientes con insuficiencia renal. Al 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. No administrar por vía intratecal en pacientes con disfunción renal (creatinina sérica > 1,3 mg/dl) (<i>VER QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR CLAROGRAF</i>).</p> <p>Se estima que la acción de CLAROGRAF es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.</p> <p>Su médico le informara sobre todas las características relacionadas con la administración de CLAROGRAF</p> <p>Si usa más CLAROGRAF del que debe</p> <p>USO INTRAARTERIAL O INTRAVENOSO (EN UNA ARTERIA O VENA)</p> <p>Los síntomas pueden incluir desequilibrio hidroelectrolítico (aumento o disminución del volumen total de agua y de electrolitos en el organismo), fallo renal y complicaciones cardiovasculares y pulmonares.</p> <p>En caso de sobredosis intraarterial o intravenosa accidental, se recomienda vigilar el balance hidroelectrolítico y la función renal. El tratamiento de la sobredosis debe ir dirigido a garantizar el soporte de las funciones vitales. La pérdida de agua y electrolitos debe compensarse mediante perfusión. 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 de su organismo la mayor parte del medio de contraste.</p> <p>CLAROGRAF es dializable</p> <p>Uso intratecal (en el espacio que rodea la medula espinal)</p> <p>Puede aparecer complicaciones neurológicas graves. En caso de sobredosis intratecal accidental, se recomienda una vigilancia estrecha.</p> <p>Debe ser usted estrechamente vigilado durante las primeras 12 horas, con objeto de detectar signos indicativos de una alteración grave del SNC. Estos signos pueden ser</p>			

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

hiperreflexia (aumento exagerado de los reflejos) ascendentes o espasmos tonico-clonicos y, en caos graves, afectación encefálica con convulsiones generalizadas, hipertermia (aumento de la temperatura corporal por encima de lo normal), estupor (estado de inconsciencia parcial) y depresión respiratoria. Con objeto de prevenir la llegada de grandes cantidades de CLAROGRAF a las cisternas cerebrales, la aspiración del medio de contraste debe realizarse de la forma más completa posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: Tel. (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455

U optativamente en otros centros de intoxicación, indicando el medicamento y la cantidad utilizada

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

El perfil de seguridad global de CLAROGRAF esta basado en los datos obtenidos de estudios previos a la comercialización, en mas de 3900 pacientes y de estudios post autorización en mas de 74000 pacientes, así como los datos de notificación espontanea y de la bibliografía.

Las reacciones adversas mas frecuentemente observadas en pacientes recibiendo CLAROGRAF son cefalea, náuseas y dilatación de los vasos sanguíneos.

Las reacciones adversas mas graves observadas en pacientes recibiendo CLAROGRAF son shock anafiláctico, parada respiratoria, estrechamiento u obstrucción de los bronquios, acumulación de liquido en la laringe y faringe, asma, coma, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, acumulación de liquido en el cerebro, convulsión, ritmos anormales del corazón, parada cardiaca, isquemia de miocardio, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, disminución de la frecuencia cardiaca, coloración azulada de la piel y mucosas, presión arterial baja, shock, dificultad para respirar, acumulación de liquido en el pulmón, insuficiencia respiratoria y aspiración.

Todas las indicaciones

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Mareos, cefalea, alteración del gusto.
- Visión borrosa, alteraciones de la visión.
- Dolor o malestar en el pecho.
- Presión arterial alta, dilatación de los vasos sanguíneos.
- Vómitos, nauseas.
- Dolor, reacciones en el lugar de inyección (por ej. dolor y con frecuencia no

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

conocida sensación de calor, acumulación de líquido, inflamación y lesión) y sensación de calor.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes):

- Reacciones alérgicas (reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides, por ej. acumulación de líquido en la cara, estornudos, tos, acumulación de líquido en las mucosas, ronchas, picor, hinchazón rápida de la piel y las membranas mucosas; con frecuencia no conocida y *: shock anafiláctico, parada respiratoria y asma; *: estrechamiento u obstrucción de los bronquios, acumulación de líquido en laringe o faringe; con frecuencia no conocida: acumulación de líquido en la lengua, espasmo faríngeo o laríngeo, conjuntivitis, lagrimeo, rinitis, ronquera e irritación de garganta).
- Desmayo, estado de confusión, nerviosismo, alteraciones de la sensibilidad, disminución de la sensibilidad, somnolencia.
- Ritmos anormales del corazón (arritmias, *)
- Presión arterial baja (*)
- Dificultad para respirar (*)
- Dolor abdominal
- Acumulación de líquido (edema)

Efectos adversos raros (pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes)

- Ansiedad
- Parada cardíaca (*), isquemia de miocardio (*), palpitaciones.

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Crisis tirotoxicas (empeoramiento agudo del funcionamiento de la glándula tiroidea), trastorno tiroideo.
- Coma (*), falta de riego en el cerebro o infarto cerebral (*), accidente cerebrovascular (*), acumulación de líquido en el cerebro (*, solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa), convulsión (*), pérdida de visión total o parcial de un ojo (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa), pérdida de la consciencia, agitación, pérdida de la memoria, temblor, trastornos del habla, paresia/parálisis, encefalopatía por contraste.
- Trastornos de audición
- Infarto de miocardio (*), insuficiencia cardíaca (*), disminución de la frecuencia cardíaca (*), aumento de la frecuencia cardíaca, coloración azulada de la piel y mucosas (*)
- Shock (*), disminución de la irrigación por obstrucción de una arteria (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa), contracción de las arterias (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa).
- Acumulación de líquido en los pulmones (*), insuficiencia respiratoria (*), aspiración (*)

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

- Dificultad para respirar, agrandamiento de las glándulas salivales, diarrea.
- Reacciones cutáneas bullosas (p.ej. síndrome de Stevens Johnson's o de Lyell), alteración del color y apariencia de la piel, erupción en la piel, sudoración elevada, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Síndrome compartimental en caso de extravasación (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa)
- Insuficiencia renal (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa), fallo renal agudo (solo con la administración por vía intraarterial o intravenosa)
- Malestar general, escalofríos, palidez
- Fluctuación de la temperatura corporal

(*) se han dado casos que han puesto en peligro la vida.

Solicite asistencia medica inmediatamente si nota alguno de los siguientes signos y síntomas (cuya frecuencia es no conocida):

- Placas rojizas en el tronco, que son maculas con forma de diana o circulares, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel y úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas pseudogripales (síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica).
- Erupción generalizada, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos).
- Erupción roja descamativa generalizada con bultos bajo la piel y ampollas que se acompaña de fiebre tras la técnica de imagen (pustulosis exantemática generalizada aguda).
- Trastorno cerebral de corta duración (encefalopatía) que puede causar perdida de memoria, confusión, alucinaciones, problemas de visión, perdida de visión, convulsiones, perdida de coordinación, perdida de movilidad en un lado del cuerpo, problemas con el habla y desmayo.

Administración por vía intratecal

Además de las reacciones adversas listadas anteriormente, con la administración por vía intratecal se ha notificado las siguientes reacciones adversas: meningitis química y meningismo con una frecuencia desconocida.

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

Basada en la experiencia con otros medios de contraste no iónicos, los siguientes efectos secundarios pueden aparecer con la administración por vía intratecal junto con los efectos secundarios listados anteriormente: psicosis, neuralgias, paraplejia, meningitis aséptica, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dificultades

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

miccionales, electroencefalograma anormal.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Efectos de clase

La exploración con el medio de contraste se realiza con anestesia general en algunos pacientes seleccionados. Sin embargo, se ha descrito una alta incidencia de reacciones adversas en estos pacientes que se atribuye a la falta de criterio del paciente para distinguir entre reacciones adversas propiamente dichas y los efectos de la tensión baja de la anestesia, que prolonga el tiempo de circulación y aumenta la duración de la exposición al medio de contraste.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o radiólogo, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Si el paciente experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentre incluida en este prospecto, puede notificarla a través del

“SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT”

ingresando a través del sitio web:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos>

o comunicarse con “ANMAT RESPONDE” al teléfono gratuito:

0800-333-1234

O, alternativamente a GOBBI NOVAG S.A.

LÍNEA GRATUITA: 0800-333-1752

CORREO ELECTRÓNICO: farmacovigilancia@gobbinovag.com

LÍNEA GRATUITA: 0800-333-1752

CORREO ELECTRÓNICO: farmacovigilancia@gobbinovag.com

5. Conservación de CLAROGRAF

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y los rayos X

Conservar a temperatura menor a 30°C

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparecen en el envase.

No utilice CLAROGRAF si observa alteraciones significativas de color, aparición de partículas en suspensión o en caso de que el envase este defectuoso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudara a proteger el medio ambiente

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de CLAROGRAF 240: el principio activo es Iopromida. Cada 1 mL contiene 498,72 mg de Iopromida. Los demás componentes son: edetato cálcico disódico, trometamol, ácido clorhídrico 10% y agua para uso inyectable.

Presentaciones: Envases conteniendo 1 ampolla de 20 ml y 1 frasco ampolla de 20, 50 100 y 200 ml.

Composición de CLAROGRAF 300: el principio activo es Iopromida. Cada 1 mL contiene 623,40 mg de Iopromida. Los demás componentes son: edetato cálcico disódico, trometamol, ácido clorhídrico 10% y agua para uso inyectable.

Presentaciones: envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml

Composición de CLAROGRAF 370: el principio activo es Iopromida. Cada 1 mL contiene 768,86 mg de Iopromida. Los demás componentes son: edetato cálcico disódico, trometamol, ácido clorhídrico 10% y agua para uso inyectable.

Presentaciones: envases conteniendo 1 frasco ampolla de 50 (UHE) y 100 (UHE) ml

Puede ser que no se comercialicen todas las presentaciones.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 39.129

GOBBI NOVAG S.A.

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15.020

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

www.gobbinovag.com

Industria Argentina

Última revisión: AGOSTO 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-118449121- GOBBI NOVAG - inf pacientes - Certificado N39.129

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.30 14:31:48 -03:00