

LIPIODOL® UF

Guerbet Imagem do Brasil Ltda.
Solução Injetável
480 mg I/mL

LIPIODOL® UF

Ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado
480 mg I/mL

Meio de contraste radiológico injetável.

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Solução injetável.

Embalagem com 1 ampola de 10 mL.

VIA INTRALINFÁTICA

VIA INTRA-ARTERIAL SELETIVA HEPÁTICA

VIA INTRAUTERINA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado..... 10,00 mL

Informações técnicas:

Densidade: 1,280 a 15°C.

Viscosidade a 15 °C: 70 mPa.s

Viscosidade a 37°C: 25 mPa.s

Concentração de Iodo: 480 mg/mL.

1 g de Lipiodol® UF contém 0,38 g de iodo.

1 mL de Lipiodol® UF contém 0,48 g de iodo.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Em radiologia diagnóstica:

Este medicamento é destinado ao uso em diagnóstico e indicado para exames de linfografia

Histerossalpingografia na investigação da infertilidade feminina.

Indicações complementares: Sialografia e fistulografia.

Em Radiologia intervencionista:

Visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário em adultos (de acordo com critérios de Barcelona de tumor intermediário), em associação com agente antineoplásico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de Lipiodol® UF tem sido objeto de muitas publicações (em adultos e crianças) nas diferentes indicações.

Lencioni R ; De Baere T ; Soulen MC ; Rilling WS ; Geschwind JH. Hepatology; 2016 vol.64 n.1 p.106-116

Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data.

Dados de eficácia para Lipiodol-TACE foram avaliados em um total de 10,108 pacientes. A taxa de resposta objetiva foi 52.5% (95% intervalo de confiança [IC]: 43.6-61.5). A Sobrevida geral (OS) foi 70.3% em 1 ano, 51.8% em 2 anos, 40.4% em 3 anos, e 32.4% em 5 anos. A sobrevida geral média foi 19.4 meses (95% IC: 16.2-22.6). Estes dados estão em acordo com os dados reportados em estudos randomizados controlados de Lipiodol-TACE versus terapia de suporte, e confirmam, em uma grande amostragem, a conclusão das metanálises anteriores. Baseado nas análises de informação de segurança disponíveis na literatura, não foram identificados novos problemas de segurança.

Llovet JM. *Lancet* 2002; 359:1734-39

Arterial Embolisation or Chemoembolisation versus Symptomatic Treatment in Patients with Unresectable HCC: A Randomised Controlled Trial

Neste estudo, pacientes com HCC não tratável e não candidatos a terapia curativa foram incluídos. Trinta e sete pacientes foram alocados no grupo de embolização arterial, 40 pacientes no grupo de quimioembolização e 35 pacientes no grupo controle. O estudo foi suspenso quando a nona inspeção sequencial mostrou que a quimioembolização apresenta benefícios de sobrevida comparado ao tratamento conservador. A quimioembolização aumentou a sobrevida de pacientes selecionados com carcinoma hepatocelular não ressecável. A quimioembolização induziu uma menor taxa de invasão vascular e as mortes neste grupo foram menos frequentemente atribuídas à progressão tumoral.

Lo CM. *Hepatology* 2002; 35:1164-71

Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable HCC

Neste estudo, 80 pacientes asiáticos consecutivos com diagnóstico de HCC não ressecável foram randomizados para receber ou quimioembolização (n=40) ou tratamento sintomático (n=40). A quimioembolização resultou em marcada resposta tumoral e a sobrevida foi significativamente melhor no grupo de quimioembolização (um ano, 57%; 2 anos, 31%; 3 anos, 26%) do que no grupo controle (um ano, 32%; 2 anos, 11%; 3 anos, 3%; p=0,002). A quimioembolização transarterial com Lipiodol usando o regime atual prolonga a sobrevida de um grupo selecionado de pacientes asiáticos com HCC não ressecável e é uma opção efetiva de tratamento paliativo.

Barone M. *Hepato-Gastroenterology* 2003;50:183-187

Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) in Treatment of HCC

O estudo incluiu 193 pacientes, dos quais 110 foram tratados e 83 foram alocados no grupo controle. A sobrevida nos grupos tratado e controle foi 54% e 26% em dois anos, e 14% e 0% em seis anos, respectivamente. A sobrevida média foi de 26 e 10 meses nos grupos tratado e controle respectivamente (p<0,0001). Os resultados deste estudo sugerem que a TACE aumenta significativamente a sobrevida em pacientes com HCC e identificou a análise dos parâmetros classe Child, alfa-fetoproteína e tamanho do tumor como as únicas variáveis independentes influenciando na sobrevida.

Eltawil KM. *HPB* 2012;14:162-170

Analysis of survival predictors in a prospective cohort of patients undergoing TACE for HCC in a single Canadian centre

Estudo prospectivo com 46 pacientes com HCC não passível de ressecção cirúrgica ou terapia de ablação e que foram submetidos a 102 sessões de TACE em intervalos de 3-4 meses. A sobrevida média foi 18,2 meses (95% CI 12.0-23.2). A sobrevida geral em 1,2 e 3 anos foi de 69%, 58% e 20% respectivamente. Este estudo validou os benefícios da TACE em pacientes que eram todos portadores de cirrose no momento do diagnóstico de HCC e em risco de descompensação hepática.

Lewandowski RJ. *Radiology* 2010;255(3):955-65

Chemoembolization for HCC: Comprehensive Imaging and Survival Analysis in a 172-Patient Cohort.

Neste estudo retrospectivo de centro único, 172 pacientes foram incluídos. Embora a taxa de resposta parcial pelo critério WHO tenha sido 31% (44 de 143), o tamanho reduziu em 77% dos tumores (110 de 143) após o tratamento. O tempo médio para resposta parcial pelo critério WHO foi de 4 meses (95% CI: 2.8, 5.8 meses). As taxas de resposta completa e parcial pelo EASL foram 23% e 41% respectivamente (total 64%, 91 de 143 pacientes). A determinação do tempo para progressão (TTP) e sobrevida em pacientes com HCC sofre interferência da biologia do tumor e presença de cirrose; a quimioembolização se mostrou um tratamento seguro e efetivo em pacientes com HCC.

Solomon B. *JVIR* 1999;10:793-8

Chemoembolization of HCC with Cisplatin, Doxorubicin, Mitomycin-C, Ethiodol and Polyvinyl Alcohol: Prospective Evaluation of Response and Survival in a U.S. Population

Neste estudo, 38 pacientes com HCC comprovado por biópsia foram incluídos. Os autores concluem que a quimioembolização é um tratamento eficaz para o HCC não ressecável em uma população ocidental com sobrevida comparável a das populações asiáticas. A regressão tumoral é observada ao longo de um período prolongado de estabilidade da doença no contexto de toxicidade sistêmica mínima.

Chung GE. *Radiology* 2011;258 (2):627-634

TACE can be safely performed in patients with HCC invading the Main Portal Vein and may improve the overall survival

Neste estudo, 125 pacientes diagnosticados com HCC e invasão portal foram incluídos. Oitenta e três dos 125 pacientes (66,4%) foram tratados com TACE e os 42 restantes (33,6%) receberam tratamento de suporte. A sobrevida média no grupo TACE foi maior que no grupo de tratamento de suporte (5,6 meses vs 2,2 meses, respectivamente; $p < 0,001$). A TACE pode ser realizada de forma segura e pode melhorar a sobrevida geral em pacientes com HCC e invasão da veia porta.

Wang R et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Aug;54(2):172-181.

Effectiveness on fertility outcome of tubal flushing with different contrast media: systematic review and network meta-analysis.

Dos 283 estudos identificados por meio da pesquisa, foram incluídos 14 ensaios clínicos randomizados reportados com 3852 mulheres com infertilidade. A metanálise da rede mostrou que a lavagem tubária (flush) usando meio de contraste à base de óleo foi associada a maiores chances de gravidez clínica dentro de 6 meses após a randomização e mais nascidos vivos subsequentes em comparação com a lavagem tubária usando meio de contraste à base de água (odds ratio (OR), 1,67 (IC de 95%, 1,38–2,03), certeza moderada da evidência; e OR, 2,18 (IC 95%, 1,30–3,65), certeza baixa da evidência, respectivamente) e em comparação com nenhuma intervenção (OR, 2,28 (IC 95%, 1,50 –3,47), certeza moderada da evidência; e OR, 2,85 (IC de 95%, 1,41–5,74), certeza baixa da evidência, respectivamente). Esses resultados estão de acordo com os da metanálise pareada. Para gravidez clínica dentro de 6 meses, havia evidência insuficiente de uma diferença entre lavagem tubária com meio de contraste à base de água e nenhuma intervenção (OR, 1,36 (IC de 95%, 0,91–2,04), certeza baixa de evidência). Para resultados de fertilidade após 6 meses, não havia evidência suficiente de diferença em qualquer comparação (certeza de evidência de baixa a muito baixa). Em comparação com a lavagem tubária usando meio de contraste à base de água, o uso de meio de contraste à base de óleo foi associado a maiores chances de intravasamento assintomático (OR, 5,06 (IC 95%, 2,29–11,18), certeza moderada de evidência).

Johnson NP et al. *L. Hum Reprod.* 2004;19:2043-51.

The FLUSH trial - flushing with Lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial.

A lavagem (flush) com Lipiodol resultou em um aumento significativo na gravidez [48,0 versus 10,8%, risco relativo (RR) 4,44, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,61–12,21] e taxas de nascidos vivos (40,0 versus 10,8%, RR 3,70, IC 95% 1,30–10,50) versus nenhuma intervenção para mulheres com endometriose, embora não tenha havido diferença significativa na gravidez (33,3 versus 20,8%, RR 1,60, IC 95% 0,81–3,16) ou taxas de nascidos vivos (27,1 versus 14,6%, RR 1,86, IC 95% 0,81–4,25) para mulheres com infertilidade inexplicada sem endometriose confirmada. A lavagem (flush) de Lipiodol é um tratamento eficaz para casais com infertilidade inexplicada (com base em dados de metanálise), mas é particularmente eficaz para mulheres com endometriose que têm trompas de Falópio e ovários normais.

Johnson NP et al. *Hum Reprod.* 2007;22:2857-62.

Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility.

Houve um benefício significativo na taxa geral de gravidez após o Lipiodol [razão de risco 2,0, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,3–3,2]. Entre as mulheres com endometriose, o benefício na taxa de gravidez observada nos primeiros 6 meses após o Lipiodol (taxa de risco 5,4, IC 95% 2,1–14,2) não estava presente em 6–24 meses (taxa de risco 0,6, IC 95% 0,2–2,1). Houve um efeito mais consistente do Lipiodol na fertilidade ao longo do acompanhamento de 24 meses entre as mulheres com infertilidade inexplicada (razão de risco 2,0, IC 95% 1,1–3,5). O flush de Lipiodol é eficaz para aumentar a fertilidade não apenas para mulheres com endometriose, mas também para aquelas com infertilidade inexplicada.

Johnson NP. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014;54(1):9-12

Review of lipiodol treatment for infertility - an innovative treatment for endometriosis-related infertility?

A histerossalpingografia (HSG) com Lipiodol era o teste de rotina para avaliação da permeabilidade tubária até os anos 1970. Estudos observacionais e, em seguida, ensaios clínicos randomizados, forneceram evidências de um efeito de aumento da fertilidade do Lipiodol. Foi descoberto que melhora a fertilidade em mulheres com permeabilidade tubária normal, particularmente quando a mulher tem histórico de endometriose. O tratamento anterior bem-sucedido para infertilidade com Lipiodol é um marcador de tratamento bem-sucedido adicional para infertilidade em um procedimento repetido. Enquanto o Lipiodol seja provavelmente eficaz na eliminação de debris que podem impedir a fertilidade das trompas de Falópio, ele também exerce efeitos imunobiológicos no peritônio pélvico e no endométrio.

que podem ser responsáveis pelo aumento da fertilidade. Os efeitos do Lipiodol no endométrio que podem ser importantes no momento da janela de implantação são uma expressão reduzida da osteopontina e um aumento do número de células T killers naturais uterinas pós-Lipiodol. O efeito da lavagem uterina de Lipiodol para mulheres com endometriose e a falha da implantação da fertilização in vitro (FIV) repetida e outros distúrbios reprodutivos merece investigação adicional. O Lipiodol apresenta uma nova opção de tratamento simples, pouco invasiva e de menor custo para a infertilidade relacionada à endometriose e pode ter aplicações mais amplas.

Dreyer K et al. *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2043-52.

Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women.

Ensaio multicêntrico e randomizado realizado em 27 hospitais na Holanda com mulheres inférteis que estavam se submetendo à HSG foram aleatoriamente designadas para se submeter a esse procedimento com o uso de contraste à base de óleo ou água. Um total de 1119 mulheres foram aleatoriamente designadas para HSG com contraste à base de óleo (557 mulheres) ou contraste à base de água (562 mulheres). Um total de 220 de 554 mulheres no grupo do contraste à base de óleo (39,7%) e 161 de 554 mulheres no grupo contraste à base de água (29,1%) tiveram uma gravidez em curso (razão de taxas, 1,37; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,16 a 1,61; $P < 0,001$), e 214 de 552 mulheres no grupo do contraste à base de óleo (38,8%) e 155 de 552 mulheres no grupo do contraste à base de água (28,1%) tiveram nascidos vivos (razão de taxas, 1,38; IC de 95%, 1,17 a 1,64; $P < 0,001$). As taxas de gravidez em curso e nascidos vivos foram maiores entre as mulheres que realizaram histerossalpingografia com contraste à base de óleo do que entre as mulheres que realizaram este procedimento com contraste à base de água.

Fang F et al. *Fertil Steril.* 2018 Jul 1;110(1):153-160.e3.

Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados comparando os resultados da gravidez em mulheres com infertilidade submetidas à HSG usando OSCM e WSCM. Seis ensaios com um total de 2.562 pacientes foram selecionados. A metanálise mostrou que o OSCM estava associado a taxas significativamente maiores de gravidez em curso em comparação com o WSCM (odds ratio [OR] 1,47, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,12-1,93; $I^2 = 44\%$, evidência de qualidade moderada). Três estudos relataram nascidos vivos, mas não foram agrupados devido à extrema heterogeneidade estatística ($I^2 = 86\%$). Não houve diferença na incidência de aborto espontâneo (OR 0,83, IC 95% 0,56-1,24) ou gravidez ectópica (OR 0,65, IC 95% 0,18-2,36) entre os grupos OSCM e WSCM. Mulheres que já se submeteram a histerossalpingografia com contraste de óleo tiveram taxas mais altas de gravidez em curso em comparação com mulheres que se submeteram a este procedimento usando contraste de água.

Mohiyiddeen L et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 1;(5):CD003718.

Tubal flushing for subfertility.

Ensaio clínico randomizado com mulheres com subfertilidade foram avaliados comparando as taxas de nascidos vivos e de gravidez ao se realizar a lavagem tubária com meio de contraste à base de óleo ou à base de água ou ausência de qualquer intervenção. Um total de 13 estudos com 2914 mulheres foram avaliados, sendo incluídas 2494 mulheres na análise. Os resultados desta revisão sistemática fornecem algumas evidências de que a lavagem tubária com contraste à base de óleo aumenta a taxa de gravidez e de nascidos vivos em comparação com nenhum tratamento. Entre as mulheres subfêrteis com 17% de chance de gravidez em curso se não houver intervenção, a taxa aumentará para 29% a 55%, se receberem um flush (lavagem) com contraste à base de óleo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Lipiodol® UF não é hidrossolúvel e tem aparência de óleo vegetal natural, com mesma cor e fluidez. Grupo farmacoterapêutico: Meio de Contraste Iodado

Utilizado em quimioembolização transarterial por injeção seletiva intra-arterial hepática, Lipiodol® UF permite, como um meio de contraste oleoso, a visualização e controle do procedimento graças a suas propriedades opacificantes. Como veículo, ele carrega e libera medicamentos oncológicos dentro dos nódulos do carcinoma hepatocelular e, como um agente embolizador temporário, contribui para a embolização vascular induzida durante o procedimento.

Como um procedimento de injeção seletiva intra-arterial hepático, a quimioembolização transarterial

combina o efeito de um medicamento oncológico local-regional com o efeito de necrose isquêmica induzida pela dupla embolização arterio-portal. As propriedades opacificantes do Lipiodol® UF e o tropismo por tumores hepáticos continua por muitos meses, e com isso, exames de imagem pós- procedimento podem ser realizados para um acompanhamento efetivo do paciente.

Utilizado na histerossalpingografia (HSG) em mulheres com infertilidade por mais de 1 ano aleatoriamente designadas para HSG com Lipiodol® UF (n=73) ou sem HSG (n=85), a taxa de gravidez aos 6 meses de seguimento foi de 38,4% (28/73) e 16,5% (14/85), respectivamente, (p=0,002) e a taxa de nascidos vivos foi de 31,5% (23/73) e 12,9% (11/85), respectivamente (p=0,005). Em mulheres com infertilidade por mais de um ano, aleatoriamente designadas para HSG com Lipiodol® UF (n=554) ou HSG com agente de contraste iodado solúvel em água (n=554), a taxa de gravidez aos 6 meses de acompanhamento foi de 39,7% (220/554) e 29,1% (161/554), respectivamente (p <0,001) e a taxa de nascidos vivos foi de 38,8% (214/552) e 28,1% (155/552), respectivamente (p = 0,005). Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados mostrou em geral uma razão de possibilidades (OR) para a gravidez dentro de 6 meses após o procedimento significativamente a favor da HSG com Lipiodol® UF: OR de 3,47 [95% CI: 1,98; 6,08] quando comparado a nenhuma HSG (p <0,001, 3 estudos, 382 mulheres) e OR de 1,59 [IC95%: 1,28; 1,98] quando comparado à HSG com contraste iodado solúvel em água (p <0,001, 4 estudos, 1510 mulheres).

Os mecanismos subjacentes a essas diferenças não estão bem caracterizados. As seguintes hipóteses foram propostas:

- Efeito mecânico: limpeza tubária de debris (ou aderências) das trompas de Falópio.
- Efeito de lavagem endometrial.
- Efeito imunológico: inibição de macrófagos peritoneais.

Propriedades farmacocinéticas:

Após a injeção intralinfática, Lipiodol® UF é liberado no sangue e captado pelo fígado e pulmões, onde as gotas de óleo são degradadas nos alvéolos pulmonares, baço e tecido adiposo.

Depois da captação do produto pelos tecidos e órgãos de armazenamento, a reabsorção de Lipiodol® UF ocorre durante um período de poucos dias a vários meses ou anos. Esta é contínua e regular e a presença de iodetos na urina pode ser detectada enquanto o agente de contraste for visível nas imagens.

Após injeção seletiva intra-arterial, o iodo é eliminado principalmente pela urina. Após injeção seletiva intra-arterial na artéria hepática para quimioembolização transarterial de carcinoma hepatocelular, Lipiodol® UF é significativamente mais concentrado no tumor do que no tecido não tumoral.

Após a injeção intrauterina em ratos, o Lipiodol® UF migra através das trompas de Falópio para a cavidade peritoneal de onde é reabsorvido. O Tmax no plasma é atingido cerca de 8 horas após a administração. A meia-vida no plasma foi de cerca de 18 horas. Após 7 dias, 48% da dose injetada foi eliminada (37% na urina, 11% nas fezes).

Dados pré-clínicos sobre segurança:

Os dados pré-clínicos não mostram riscos especiais para os seres humanos, segundo os estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de doses únicas e múltiplas, genotoxicidade e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento.

Incompatibilidades:

Materiais plásticos não são adequados para o armazenamento de Lipiodol® UF. Somente utilizar materiais plásticos se sua compatibilidade com Lipiodol® UF for provada e com o mais rigoroso cumprimento de suas instruções de uso.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao Lipiodol® UF (ésteres etílicos dos ácidos graxos do óleo de papoula iodado).
- Hipertireoidismo comprovado.
- Lesões traumáticas, hemorragias ou sangramentos recentes (risco de extravasamento ou de embolia).
- Broncografia (o produto inundaria rapidamente os bronquíolos e os alvéolos).

Contraindicações específicas do uso em radiologia intervencionista:

Quimioembolização transarterial (exceto em tecido hepático):

Administração nas áreas do fígado com dutos biliares dilatados a menos que drenagem tenha sido feita.

A quimioembolização não é indicada em pacientes com invasão macroscópica e/ou tumor extra-hepático

disseminado, e em pacientes com trombose de veia portal.

Contraindicações específicas para Histerossalpingografia:

- Histerossalpingografia durante a gravidez ou inflamação pélvica aguda ou em pacientes com neoplasia do trato reprodutivo conhecida ou suspeita (devido ao risco de disseminação peritoneal da neoplasia).

Este medicamento é contraindicado em pacientes acima de 70 anos de idade.

Este medicamento é altamente concentrado no leite materno. Devido ao risco de hipotireoidismo em recém-nascidos, Lipiodol® UF é contraindicado durante a amamentação.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Lipiodol® UF não deve ser administrado por via intravenosa, intra-arterial (exceto para cateterismo seletivo da artéria hepática em carcinoma hepatocelular) ou intratecal.

Há risco de hipersensibilidade independente da dose a ser administrada.

Atenção, as instruções para uso desse medicamento devem ser rigorosamente seguidas. A injeção intravascular ou intravasamento de Lipiodol® UF pode causar embolismo pulmonar e cerebral.

Advertências

Advertências comuns a todas as indicações terapêuticas

Hipersensibilidade

Todos os meios de contraste iodados podem causar reações de hipersensibilidade menores ou maiores capazes de colocar em risco a vida. Estas reações de hipersensibilidade podem ser de natureza alérgica (descritas como reações anafiláticas quando são graves) ou não alérgicas. Podem ser imediatas (nos primeiros 60 minutos) ou tardias (em até 7 dias). As reações anafiláticas ocorrem imediatamente e podem ser fatais. São independentes da dose, podem aparecer após a primeira administração do produto e são frequentemente imprevisíveis.

Equipamento de ressuscitação deve estar prontamente disponível devido ao risco de uma reação mais grave.

Pacientes que já tenham apresentado reação durante administração prévia de Lipiodol® UF ou que tenham antecedentes de hipersensibilidade a produtos iodados apresentam maior risco de reação em caso de nova administração do medicamento. São, portanto, considerados pacientes de risco.

A injeção de Lipiodol® UF pode agravar sintomas de asma. Em pacientes, cuja asma não está controlada por medicação, a decisão de utilizar Lipiodol® UF deve ser tomada depois de avaliar a relação risco/benefício.

Tireoide

Devido ao teor de iodo livre nos meios de contraste iodado, pode haver modificação da função da tireoide e consequente hipertireoidismo em pacientes pré-dispostos. Pacientes de risco são aqueles com hipertireoidismo latente e os que apresentam tireoide autônoma. Com Lipiodol® UF se produz iodismo com mais frequência do que com derivados orgânicos hidrossolúveis de iodo.

Complicações embólicas e trombóticas:

A migração descontrolada de Lipiodol UF para o sistema arteriovenoso pode induzir a uma obliteração temporária de pequenos vasos (embolismo oleoso) em diversos órgãos. Evidências deste tipo de embolização são infrequentes e geralmente imediatas. Porém, podem também ser tardias, ocorrendo após poucas horas ou dias e costuma ser transiente. A maioria das localizações reportadas incluem embolismo pulmonar, embolismo cerebral (pode levar a infarto cerebral) e embolismo da pele (pode levar a necrose da pele). Pacientes devem ser alertados de possíveis sinais de embolismo e devem contactar o médico ou ir ao hospital em caso de sintomas.

Linfografia

Na maioria dos pacientes submetidos a linfografia com injeção de Lipiodol® UF ocorre embolia pulmonar, pois parte do medicamento emboliza temporariamente os capilares pulmonares. É pouco frequente que esta embolia apresente manifestações clínicas, mas caso ocorram, os sinais são geralmente imediatos (embora possam também aparecer várias horas ou até vários dias após a administração) e são habitualmente transitórios. Por isso, as doses devem ser adaptadas ou o exame deve ser suspenso em pacientes com alterações da função respiratória, insuficiência cardiorrespiratória ou sobrecarga do ventrículo direito pré-existent, sobretudo em idosos. As doses também devem ser reduzidas após quimioterapia antineoplásica ou radioterapia, já que os gânglios linfáticos reduzem significativamente de tamanho, restando pouco agente de contraste. Se recomenda realizar a injeção sob controle radiológico ou endoscópico. A invasão pulmonar pode ser reduzida ao mínimo por confirmação radiológica de que a injeção é estritamente intralinfática (não intravenosa) e interrompendo o exame quando o meio de contraste se torna visível no ducto torácico ou se for observada presença de obstrução linfática.

A linfografia satura a tireoide com iodo por vários meses, e conseqüentemente, é necessário realizar exames da tireoide antes do exame radiológico.

Quimioembolização transarterial

Quimioembolização transarterial deve ser realizada com bastante cautela em pacientes com cirrose hepática descompensada (pacientes enquadrados na classe B do escore Child-Pugh, pontuação máxima 9), em pacientes acima de 65 anos e na presença de dutos biliares dilatados; e não é recomendada em pacientes com disfunção avançada do fígado, invasão macroscópica da veia porta e/ou tumor extra-hepático disseminado.

Procedimentos hepáticos intra-arteriais podem causar insuficiência hepática irreversível em pacientes com disfunção hepática grave e/ou que tenham recebido sessões múltiplas em intervalo de tempo menor que 30 dias. Mais de 50% de área hepática com tumor, nível de lactato desidrogenase acima de 425 mg/dL e cirrose descompensada tem sido descritos como associados com o aumento de mortalidade pós-procedimento. Quimioembolização arterial deve ser realizada com extrema cautela em pacientes com nível de bilirrubina acima de 2 mg/dL e/ou nível de aspartato aminotransferase acima de 100 IU/L; e não é indicada em pacientes com bilirrubina acima de 10 mg/dL.

Varizes esofágicas devem ser cuidadosamente monitoradas pois podem romper imediatamente após o tratamento. Se um risco de ruptura é apresentado, escleroterapia/ligadura por endoscopia deve ser realizada antes do procedimento de quimioembolização transarterial.

Deficiência renal induzida por meios de contraste iodado devem ser sistematicamente prevenidos pela correção da reidratação antes e após o procedimento.

O risco de superinfecção na área tratada é normalmente prevenido pela administração de antibióticos.

Histerossalpingografia

O intravasamento de Lipiodol® UF pode ocorrer no decurso de um procedimento de histerossalpingografia e pode resultar em graves complicações embólicas pulmonares ou cerebrais nas próximas horas após o procedimento. O procedimento de histerossalpingografia deve ser imediatamente interrompido em caso de suspeita ou confirmação de intravasamento de Lipiodol® UF. O paciente deve ser monitorado de perto quanto a complicações embólicas em um local de atendimento considerado apropriado pelo médico assistente.

Quando usada na histerossalpingografia em pacientes considerados de risco para hipotireoidismo, a função tireoidiana deve ser monitorada de perto por vários meses após o exame para observar o potencial desenvolvimento de hipotireoidismo. A dose de Lipiodol® UF deve ser mantida o mais baixa possível para minimizar o risco potencial de disfunção da tireoide.

Capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de Lipiodol® UF na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Fertilidade, Gravidez e Amamentação

Fertilidade

Em mulheres submetidas a histerossalpingografia com Lipiodol® UF para avaliação da infertilidade, foi

observada uma taxa significativamente maior de gravidez, em comparação com mulheres que não foram submetidas à histerossalpingografia ou submetidas à histerossalpingografia com agentes de contraste iodados solúveis em água (consulte a seção 3 Características Farmacológicas).

Gravidez

A segurança de Lipiodol® UF não foi demonstrada em mulheres grávidas. A utilização de Lipiodol® UF durante a gestação aumenta a transferência transplacentária de iodo, que provavelmente interfere na função tireoidiana do feto. Embora transitória, esta interferência pode estar relacionada a risco de lesões cerebrais e hipotireoidismo permanente e requer vigilância da função da tireoide e estrito acompanhamento médico do recém-nascido.

Em consequência, só deve-se utilizar Lipiodol® UF em mulheres grávidas quando for absolutamente necessário e sob estrita supervisão médica.

Além disso, o Lipiodol® UF não deve ser usado para histerossalpingografia quando houver suspeita ou confirmação de gravidez.

A ocorrência de hipotireoidismo materno após procedimento de histerossalpingografia e a possível meia-vida longa do produto no caso de uma gravidez bem-sucedida requer uma vigilância da função tireoidiana do recém-nascido.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

Os estudos farmacocinéticos revelam uma excreção de iodo importante no leite materno após a administração intramuscular de Lipiodol® UF. Tem sido demonstrado que o iodo entra no sistema vascular do lactante através do trato gastrointestinal e pode interferir na função da tireoide. Em consequência, convém suspender a amamentação se for preciso utilizar Lipiodol® UF, ou monitorar com mais frequência a função da tireoide do recém-nascido.

Este medicamento é altamente concentrado no leite materno. Devido ao risco de hipotireoidismo em recém-nascidos, Lipiodol® UF é contraindicado durante a amamentação.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE USO

Hipersensibilidade

Antes do exame:

- Identificar os pacientes de risco através de uma anamnese detalhada.
- Corticosteroides e anti-histamínicos H1 foram propostos como pré-medicação para pacientes com alto risco de reação de hipersensibilidade (por exemplo hipersensibilidade conhecida a um meio de contraste). No entanto não previnem a ocorrência de choque anafilático grave ou fatal.

Durante o exame:

- Vigilância médica.
- Manter uma via de acesso venoso.

Depois do exame:

- Após administração do meio de contraste, o paciente deve ser monitorado cuidadosamente por pelo menos 30 minutos, uma vez que os efeitos adversos mais sérios ocorrem neste período.
- O paciente deve ser alertado sobre a possibilidade de ocorrerem reações tardias (até 7 dias).

Tireoide

Para prevenir qualquer distúrbio metabólico, possíveis fatores de risco à tireoide devem ser determinados. Se a administração de um agente de contraste iodado for planejada em pacientes de risco, a função da tireoide deve ser determinada antes do exame.

Função renal

Os meios de contraste iodado podem causar deterioração transitória da função renal ou agravar uma insuficiência renal pré-existente. São medidas preventivas adequadas:

- Identificar pacientes de risco, ou seja, pacientes desidratados e aqueles com insuficiência renal, diabetes, insuficiência cardíaca grave, gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom), antecedentes de falência renal após a administração de meios de contrastes iodado, crianças com idade inferior a 1 ano e pacientes idosos ateromatosos.
- Hidratar o paciente antes e depois da realização do exame.
- Evitar medicação nefrotóxica concomitante. Se a associação for necessária, o monitoramento laboratorial da função renal deve ser intensificado. Os medicamentos envolvidos incluem em particular aminoglicosídeos, organoplatininas, altas doses de metotrexato, pentamidina, foscarnete e algumas drogas antivirais (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adefovir, cidofovir, tenofovir), vancomicina, anfotericina B, imunossuppressores como a ciclosporina ou tacrolimus e ifosfamida.
- Respeitar um intervalo mínimo de 48 horas entre dois exames radiológicos ou intervenções com injeção de meios de contraste iodado ou postergar qualquer novo exame ou intervenção até a recuperação da função renal inicial. O intervalo de tempo entre cada quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular não deve ser inferior a 30 dias.
- Investigar acidose láctica em diabéticos tratados com metformina, monitorando níveis séricos de creatinina. Em pacientes com função renal normal, interromper o tratamento com metformina antes e por pelo menos 48 horas após a administração do meio de contraste ou até que a função renal retorne ao normal. Em pacientes com função renal alterada, a metformina está contraindicada. Em emergências, se o exame é necessário, devem ser tomadas precauções, ou seja, a suspensão da metformina, hidratação do paciente, monitoramento da função renal e a investigação de sinais de acidose láctica
- As comorbidades cardiovasculares e/ou pulmonares devem ser avaliadas antes do início de um procedimento de quimioembolização transarterial.
- A metformina é contraindicada em pacientes com função renal anormal. Em caso de emergência: se o exame for obrigatório, precauções devem ser tomadas, como suspensão da metformina, hidratação, monitoramento da função renal e verificação de sinais de acidose láctica.

OUTRAS PRECAUÇÕES

- Quando injetado em determinada fistula, deve-se tomar muito cuidado para evitar a penetração de canais vasculares com o risco de embolia gordurosa.
- Deve-se tomar cuidado para não se injetar o produto em uma área afetada por hemorragia ou trauma.

As indicações para o uso de Lipiodol® UF devem ser cuidadosamente avaliadas em pacientes com edema linfático primário, pois o edema pode ser exacerbado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacológicas

- Metformina
Em pacientes diabéticos, a administração intra-arterial de Lipiodol® UF pode originar uma acidose láctica desencadeada por uma insuficiência renal funcional. Em pacientes que devam submeter-se a uma quimioembolização transarterial, o tratamento com metformina deve ser suspenso 48 horas antes do exame radiológico, e não deve ser reiniciado antes de 2 dias após o exame.

Associações que exigem cautela

- Betabloqueadores, substâncias vasomotoras, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores de angiotensina
Estes medicamentos reduzem a eficácia dos mecanismos compensatórios cardiovasculares dos transtornos de pressão; deve-se informar ao médico o uso destes antes da administração de Lipiodol® UF e dispor de meios de reanimação.
O tratamento de betabloqueadores deve ser mantido e realizado com extrema cautela antes dos exames radiológicos.
- Diuréticos
Devido a possibilidade de que os diuréticos induzam desidratação, há um maior risco de insuficiência

renal aguda, sobretudo quando os meios de contraste são administrados em doses altas.
Precauções de uso: hidratação antes da administração intra-arterial seletiva hepática de Lipiodol® UF.

- Interleucina II

Existe risco de intensificação das reações aos meios de contraste em caso de tratamento recente com interleucina II (por via intravenosa): exantema ou mais raramente, hipotensão, oligúria e insuficiência renal.

Interferência em explorações diagnósticas

Uma vez que Lipiodol® UF permanece no organismo por vários meses, os resultados de testes laboratoriais de tireoide podem estar mascarados até 2 anos depois de uma linfografia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C), protegido da luz.

Este medicamento tem validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da sua data de fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Lipiodol® UF é um óleo límpido amarelo pálido a âmbar

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lipiodol® UF deve ser administrado por injeção lenta ou cateterismo utilizando-se uma seringa de vidro adequada ou outros dispositivos de administração que demonstrem compatibilidade com Lipiodol® UF. As instruções de uso para estes dispositivos devem ser seguidas (ver seção 3 – Características Farmacológicas, item 3: Incompatibilidades).

Em radiologia diagnóstica:

Linfografia:

A administração se efetua por cateterismo linfático. Pode ser precedida de injeção de um corante para localizar os vasos linfáticos.

A dose usual é de 5-7 mL por injeção intralinfática para opacificação de um membro (a dose deve ser adaptada para a altura do paciente), ou seja, 10 a 14 mL para linfografia bilateral dos pés. Em crianças de 1 a 2 anos, é suficiente uma dose de 1mL por extremidade.

Diagnóstico de lesões hepáticas:

Estritamente por via intra-arterial hepática seletiva

A dose usual varia dependendo do tamanho da lesão, variando de 2 a 10 mL por paciente. Lipiodol® UF é em alguns casos misturado a pequenas quantidades de meios de contraste iodados hidrossolúveis. A imagem deve ser tomada entre 7 e 15 dias após injeção seletiva para permitir que o Lipiodol® UF seja eliminado pelo tecido hepático fígado não tumoral.

Histerossalpingografia:

Na histerossalpingografia, a administração ocorre através de uma injeção lenta no canal cervical usando um cateter ou cânula adequada. Interrompa a injeção se o paciente desenvolver desconforto excessivo. O exame deve ser realizado preferencialmente durante a fase folicular do ciclo menstrual.

Injete o Lipiodol® UF em incrementos de 2 mL na cavidade uterina sob controle fluoroscópico até que a acessibilidade tubária seja estabelecida.

O volume total injetado depende do volume da cavidade uterina e geralmente não excede 15 mL.

A dose de Lipiodol® UF para histerossalpingografia deve ser a mais baixa possível para minimizar o risco potencial de anormalidades da tireoide.

População pediátrica:

A dose deve ser reduzida proporcionalmente em crianças.

Pacientes de baixo peso:

A dose deve ser reduzida proporcionalmente nesta população.

Pessoas idosas:

O produto deve ser administrado com prudência em pacientes com mais de 65 anos que sofram de doenças

básicas dos sistemas cardiovascular, respiratório ou nervoso. Dado que parte do produto emboliza temporariamente os capilares pulmonares, a presença de insuficiência cardiorrespiratória em pacientes idosos exige a adaptação da dose ou mesmo a suspensão do exame.

Limitar a dose injetada vai prevenir embolização pulmonar não-alvo que pode ocorrer durante o curso da quimioembolização hepática.

Em radiologia intervencionista

Quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular:

A administração é por cateterismo intra-arterial seletivo da artéria hepática. O procedimento deve ser realizado com uma configuração típica de radiologia intervencionista com o equipamento apropriado. A dose de Lipiodol® UF depende da extensão da lesão, mas não deve exceder o total de 15 mL em adultos. Lipiodol® UF pode ser misturado com medicamentos oncológicos como a cisplatina, doxorubicina, epirubicina e mitocina. Instruções e precauções para o uso dos medicamentos oncológicos devem ser estritamente seguidas.

Instruções de preparo da mistura de Lipiodol® UF com o medicamento oncológico:

- Prepare duas seringas de tamanho suficiente para conter o volume total da mistura. A primeira seringa contém a solução do medicamento oncológico, e a segunda seringa contém o Lipiodol® UF.
- Conecte as duas seringas com uma válvula 3-vias do tipo *stopcock* ou similar
- Realize de 15 a 20 movimentos de ida e volta entre as duas seringas para obter uma mistura homogênea. É recomendável iniciar empurrando primeiramente a seringa com o medicamento oncológico.
- A mistura deve ser preparada no momento do uso e deve ser utilizada prontamente após a preparação (no máximo em 3 horas). Se necessário, durante o procedimento de radiologia intervencionista, a mistura pode ser novamente homogeneizada conforme descrito acima.
- Quando a mistura adequada é obtida, use uma seringa de 1 a 3 mL para injetar no microcateter

O procedimento pode ser repetido a cada 4 ou 8 semanas de acordo com a resposta do tumor e as condições do paciente.

População pediátrica:

A eficácia e segurança do uso do Lipiodol® UF para a quimioembolização transarterial para carcinoma hepatocelular não foram estabelecidas em crianças.

Pacientes idosos:

O produto deve ser administrado com cuidado especial em pacientes acima de 65 anos de idade com doenças de base dos sistemas cardiovascular, respiratório e nervoso.

A dose injetada não deve exceder 10 mL para prevenir uma possível embolia pulmonar não direcionada que ocorre durante a quimioembolização hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A maioria das reações adversas são dose-dependentes, e consequentemente, a posologia deve ser a menor possível.

A utilização de Lipiodol® UF causa uma reação de corpo estranho com formação de macrófagos e células gigantes de corpo estranho e aparição de sinusite, plasmocitoses e subsequente reorganização do tecido conjuntivo dos gânglios linfáticos. Os gânglios linfáticos saudáveis toleram a diminuição da capacidade de transporte resultante. Em caso de lesão ou de hipoplasia dos gânglios linfáticos, estas reorganizações podem exacerbar uma estase linfática existente.

Reações de hipersensibilidade são possíveis. Estas reações podem envolver um ou mais efeitos, ocorrendo concomitantemente ou sucessivamente, e geralmente incluindo manifestações cutâneas, respiratórias e/ou cardiovasculares, cada uma das quais pode ser um sinal de alerta de choque incipiente e, em casos muito raros, pode ser fatal.

Casos de embolia pulmonar e embolia cerebral (possivelmente associados a um infarto cerebral) com risco de vida ou fatais foram relatados com LIPIODOL UF para todas as suas indicações terapêuticas.

Na linfografia:

Pode-se observar uma elevação da temperatura seguida de febre entre 38 e 39°C nas 24 horas seguintes ao exame de linfografia.

Podem surgir microembolias gordurosas com ou sem sintomas. Em casos muito raros podem parecer

êmbolos de origem orgânica por seu aspecto e tamanho. Geralmente surgem na forma de opacidades puntiformes na radiografia dos pulmões. As microembolias gordurosas aparecem mais frequentemente após superdosagem ou infusão rápida do meio de contraste. Anomalias anatômicas como fistulas linfovenosas ou diminuição da capacidade dos gânglios linfáticos para fixar o meio de contraste (em pacientes idosos ou após radioterapia ou tratamento citostático) favorecem sua ocorrência.

Pacientes com shunt cardíaco da direita para a esquerda e os que apresentam embolia pulmonar maciça estão especialmente expostos à aparição de microembolias gordurosas no cérebro.

Na histerossalpingografia:

Reações transitórias da febre com temperatura entre 37 e 38° C acompanhadas de dor pélvica são comuns. Episódios de salpingite ou peritonite pélvica foram relatados após o exame em casos de infecção latente. As reações teciduais do tipo granuloma são raras, mas podem ser graves, pois podem produzir um risco de perfuração.

Após a exposição materna com Lipiodol UF, também foram relatados distúrbios da tireoide fetal, incluindo bócio fetal. O intravasamento de Lipiodol UF pode ocorrer durante o procedimento de histerossalpingografia e pode resultar em graves complicações pulmonares ou embólicas cerebrais.

Na sialografia

Reação inflamatória secundária pode, em dados momentos, ocorrer com paralisia funcional glandular (inflamação do ducto salivar), que desaparece em 48 horas.

Em radiologia intervencionista:

Em quimioembolização transarterial seletiva:

A maioria das reações adversas não são causadas pelo Lipiodol® UF por si só, mas devido ao medicamento oncológico e a embolização em si.

As reações adversas mais frequentes da quimioembolização transarterial seletiva são as síndromes pós embolização (febre, dor abdominal, náusea, vômito e alterações transitórias nos testes de função hepática).

Essas reações também podem ser induzidas pelo agente antitumoral ou até pelo próprio procedimento.

O agravamento da insuficiência hepatocelular pré-existente pode ocorrer após o uso de Lipiodol em um procedimento intra-arterial hepático e pode levar a complicações graves e potencialmente fatais, como encefalopatia hepática, descompensação ascítica edematosa, necrose hepática, abscesso hepático, pancreatite e até pancreatite necrosante.

Outros eventos adversos graves associados com a disseminação descontrolada de Lipiodol UF nos órgãos pode causar embolia pulmonar, cerebral (podendo levar a um infarto cerebral) ou de pele (podendo resultar em necrose da pele). Embolismo pulmonar massivo está associado a sérias complicações como dispneia, edema pulmonar, efusão pleural, síndrome respiratória aguda e pneumonite.

Na tabela seguinte se apresentam as reações adversas ordenadas por classes de sistemas e órgãos e por frequência de acordo com as categorias seguintes: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10.000$), de frequência desconhecida (não se pode estimar a partir dos dados disponíveis).

Classificação por sistemas e órgãos	Frequência: Reação adversa
Distúrbios do sistema imune	Frequência desconhecida: Hipersensibilidade, reação anafilática, reação anafilactóide
Distúrbio do sistema endócrino	Frequência desconhecida: Hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite, bócio ^b
Distúrbios do sistema nervoso	Frequência desconhecida: embolia cerebral, infarto cerebral, encefalopatia hepática ^a
Distúrbios oculares	Frequência desconhecida: Trombose da veia retiniana
Distúrbios vasculares	Frequência desconhecida: agravamento de linfedema
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastinais	Frequência desconhecida: embolia pulmonar, dispneia, tosse, edema pulmonar ^a , efusão pleural ^a , síndrome do desconforto respiratório agudo ^a , pneumonite ^a

Distúrbios Gastrointestinais	Frequência desconhecida: vômitos, diarreia, náuseas, pancreatite, ascite, dor abdominal, anorexia/perda do apetite, alterações gastrointestinais (varizes ou úlcera);
Distúrbios hepatobiliares	Frequência desconhecida: trombose das veias hepáticas, colecistite ^a , biloma ^a , insuficiência hepática, infarto hepático ^a disfunção da enzima hepática, complicações na artéria hepática; descompensação hepática/falha hepática ^a ; disfunções relacionadas à bilirrubina, ascite, colecistite ^a , biloma ^a , infarto hepático ^a ,
Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo	Frequência desconhecida: toxicidade hematológica/medula óssea, agravamento de linfedema
Distúrbios renais e urinários	Frequência desconhecida: enzimas renais aumentadas, disfunção renal, insuficiência renal
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Frequência desconhecida: distúrbios eletrolíticos
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Frequência desconhecida: Granuloma, febre, dor, fadiga, mal-estar, complicações no procedimento, síndrome pós embolização,
Infecções e infestações	Frequência desconhecida: Abscesso hepático ^a
Distúrbios da pele e tecido cutâneo	Frequência desconhecida: úlcera na pele, erupção cutânea, eritema; alopecia, necrose da pele ^{*a}
Injúrias, intoxicações e complicações de procedimentos	Frequência desconhecida: Intravasamento venoso ^b

^a: No contexto de quimioembolização transarterial e embolização transarterial

^b: No contexto da Histerossalpingografia.

Reações adversas em crianças:

As reações adversas a Lipiodol® UF são as mesmas que as reportadas em adultos. Sua frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos.

Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VIGIMED, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose pode levar a complicações respiratórias, cardíacas ou cerebrais, que podem ser fatais. A frequência das microembolias pode aumentar em casos de superdose.

O volume total de Lipiodol® UF a ser administrado não deve ultrapassar 15 mL a cada procedimento. O intervalo de tempo entre cada procedimento não deve ser inferior a 30 dias.

Deve-se iniciar tratamento sintomático e garantir a manutenção das funções vitais o mais rápido possível. Centros que realizam exames com meios de contraste devem dispor de medicamentos e materiais necessários para a atendimento de emergência.

Em caso de intoxicação ligue para 08000 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

Registro.: 1.1398.0038
Importado e Registrado por: Guerbet Imagem do Brasil Ltda.
Rua George Ohm, 206 – cjs 123 e 124 – Torre A, São Paulo, SP – Brasil
CNPJ: 30.153.811.406/0001-93

Produzido por: Delpharm Tours –Chambray Lès Tours – França
SAC – 0800 026 12 90
fale.conosco@guerbet.com

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 13/05/2026



CCSI Version 7 – 16th December 2022

Anexo B
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
			14/01/2011	037997/11-2	Notificação de alteração de texto de bula – Adequação à RDC 47/09	Não houve aprovação	Adequação à RDC 47/09	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
13/09/2013		Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					- Contraindicação - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Reações adversas - Superdose	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
04/02/2015	0102947159	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2015	0064820155	7115 -Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	Aprovação automática	- Alteração do pictograma - Alteração do Responsável Técnico - Retirada do endereço eletrônico da empresa	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
07/08/2017	1650500170	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/016	2072588/16-4	1449 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	27/03/2017	- Inclusão da indicação no item 1 da bula “Em Radiologia intervencionista: Visualização, localização e vetorização durante procedimento de quimioembolização transarterial seletiva de carcinoma hepatocelular em estágio	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola

							intermediário em adultos (de acordo com critérios de Barcelona de tumor intermediário), em associação com agente antineoplásico.” - Inclusão de informações pertinentes à nova indicação terapêutica aos seguintes itens da bula: Item 3 – Características Farmacológicas Item 4 – Contraindicações Item 5 – Advertências e Precauções Item 8 – Posologia e Modo de Usar Item 9 – Reações Adversas		
29/06/2018	0521991/18-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					- Inclusão de informações pertinentes a compatibilidade do medicamento com materiais e dispositivos apropriados - Atualização do CEP da empresa - Alteração do Responsável Técnico	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
16/06/2020	1912237/20-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Atualização de informações de segurança: Item 5 Advertências e Precauções Item 9 Reações Adversas	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
11/01/2021	0126007/21-3	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	4434323/20-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/12/2020	Dizeres Legais	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola

20/09/2021	3723281/21-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2020	3153631/20-0	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	23/08/2021	Identificação do medicamento Item 1. Indicações Item 2. Resultados de eficácia Item 3. Características farmacológicas Item 4. Contra-indicações Item 9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
13/01/2023	0039609/23-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Item 4. Contraindicações Item 5. Advertências e Precauções Item 8. Posologia e Modo de Usar Item 9. Reações Adversas	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
15/12/2025	1604917/25-3	10450 - MEDICAMENTO SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/09/2025	1271511/25-8	1995 SIMILAR - SOLICITAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE TITULARIDADE DE REGISTRO (INCORPORAÇÃO DE EMPRESA)	07/11/2025	Dizeres Legais	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola
13/05/2026	-	10450 - MEDICAMENTO SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Item 4. Contraindicações Item 5. Advertências e Precauções	VPS	480 mg I/mL Solução injetável 10 mL x 1 ampola