

## **OPTIRAY 240 mg/ml SOLUZIONE INIETTABILE**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Optiray 240 mg/ml soluzione iniettabile.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di soluzione contiene 509 mg di ioversolo (N,N'-bis(2,3-diidrossipropil)-5-[N-(2-idrossietil)-glicolamido]-2,4,6-triiodoiso-ftalamide) equivalenti a 240 mg di iodio.

Osmolalità: 502 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

Viscosità: 4,6 mPas (a 25°C)

Viscosità: 3,0 mPas (a 37°C)

Contenuto di iodio per ml: 240 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio: 0,0245 mg/ml

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione sterile e apirogena, pronta all'uso per iniezione intravascolare o infusione. Soluzione trasparente, da incolore a gialla pallida.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

Optiray 240 è indicato negli adulti in angiografia cerebrale e flebografia.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La visualizzazione del sistema cardiovascolare si ottiene con qualunque tecnica radiologica comunemente accettata.

#### Posologia

##### ***Adulti:***

##### Arteriografia cerebrale

La dose singola abitualmente utilizzata per la visualizzazione delle arterie carotidi e delle arterie vertebrali è di 2-12 ml, e può essere ripetuta in caso di necessità.

L'iniezione nell'arco aortico per la contemporanea visualizzazione dei quattro vasi richiede una dose di 20-50 ml.

La dose totale non dovrebbe superare, in questo esame, i 200 ml.

##### Flebografia

La dose abituale ammonta a 50-100 ml per ciascuna estremità, anche se in alcuni casi sono indicate dosi maggiori o minori. La dose totale non dovrebbe comunque superare i 250 ml.

Subito dopo l'esame è consigliabile praticare un lavaggio del sistema venoso con soluzione fisiologica salina o di destrosio 5%. Inoltre il massaggio e il sollevamento degli arti favoriscono l'eliminazione del mezzo di contrasto.

#### ***Popolazione pediatrica:***

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 240 nei bambini non sono state stabilite. Il medicinale non deve quindi essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, finché non saranno disponibili ulteriori dati. Per l'angiografia cerebrale, periferica e viscerale e per l'urografia endovenosa, nei bambini è possibile utilizzare Optiray 300 mg/ml.

#### **Modo di somministrazione**

Si raccomanda di riscaldare a temperatura ambiente i mezzi di contrasto iodati da somministrare per via intravascolare prima della loro iniezione. Come con tutti i mezzi di contrasto radiopachi, si deve utilizzare la dose più bassa necessaria per ottenere una visualizzazione adeguata.

Deve essere disponibile un'adeguata apparecchiatura per la rianimazione.

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tireotossicosi conclamata.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### **Commenti generali**

Reazioni gravi o fatali sono state associate alla somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. È estremamente importante essere perfettamente preparati a trattare eventuali reazioni al mezzo di contrasto.

Procedure diagnostiche devono essere effettuate sotto la direzione di personale abile ed esperto nella particolare procedura da effettuare. Devono sempre essere disponibili un carrello per le emergenze perfettamente equipaggiato o materiale ed attrezzature equivalenti, e personale in grado di riconoscere e trattare reazioni avverse di tutti i tipi. Poiché è noto che effetti secondari gravi possono insorgere a distanza di tempo, il paziente deve essere monitorato e le attrezzature di emergenza e il personale competente devono essere disponibili per almeno 30-60 minuti dopo la somministrazione.

##### **Ipersensibilità**

Il paziente deve anche essere informato che le reazioni allergiche possono svilupparsi fino a diversi giorni dopo la somministrazione; in tal caso, deve essere consultato immediatamente un medico.

Il verificarsi di reazioni idiosincrasiche gravi ha indotto il ricorso a test pre-esame. Tuttavia questi non consentono di prevedere con certezza l'eventualità di reazioni gravi e possono essere di per sé nocivi per il paziente. Si suggerisce che un'accurata indagine anamnestica con particolare riguardo ad allergie e ipersensibilità, prima della somministrazione di qualunque mezzo di contrasto, possa essere più accurata dei test pre-esame per quanto riguarda la previsione di possibili reazioni avverse.

Precedenti allergie non rappresentano una controindicazione assoluta all'uso di un mezzo di contrasto quando si ritiene che una procedura diagnostica sia essenziale, ma si deve prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.3).

Devono essere immediatamente disponibili misure appropriate di rianimazione.

Si deve prendere in considerazione la premedicazione con antistaminici e corticosteroidi per evitare o ridurre le reazioni allergiche. Secondo alcune segnalazioni, tale pre-trattamento non impedisce reazioni gravi e potenzialmente mortali ma può ridurre la loro incidenza e gravità.

##### **Intolleranza a ioversolo**

Ioversolo può causare anafilassi o altre manifestazioni allergiche, come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria e ipotensione. Una maggiore incidenza di queste reazioni è stata osservata in pazienti con precedenti reazioni di intolleranza ad altri mezzi di contrasto o precedenti di asma, allergia o ipersensibilità. In questi pazienti, i benefici devono chiaramente superare i rischi (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

La cicatrice può svilupparsi da 1 ora a diverse settimane dopo la somministrazione del mezzo di contrasto intravascolare. Queste reazioni includono la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La gravità della reazione può aumentare e il tempo di insorgenza può diminuire con la somministrazione ripetuta di un mezzo di contrasto; i farmaci profilattici non possono prevenire o mitigare gravi reazioni avverse cutanee. Evitare di somministrare ioversolo a pazienti con una storia di una grave reazione avversa cutanea a ioversolo.

#### Disturbi della coagulazione

È stato dimostrato che l'effetto anticoagulante dei mezzi di contrasto non ionici per radiologia è inferiore, in vitro, a quello degli agenti ionici tradizionali a concentrazioni comparabili. Risultati simili sono stati riscontrati in alcuni studi in vivo. Per questo motivo, è consigliato l'impiego di tecniche angiografiche meticolose, ad esempio lavare frequentemente i cateteri angiografici standard ed evitare il contatto prolungato del sangue con il mezzo di contrasto in siringhe e cateteri.

#### Disturbi della tiroide

Casi di tempesta tiroidea in seguito all'uso intravascolare di agenti iodati radiopachi in pazienti con ipertiroidismo o con un nodulo tiroideo autonomo, suggeriscono che si debba valutare il rischio aggiuntivo in tali pazienti prima dell'uso di qualsiasi mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.3).

#### Malattie cardiovascolari

Nelle angiografie si deve tener presente la possibilità di rimuovere placche, di danneggiare o perforare le pareti vasali durante la manipolazione del catetere e l'iniezione del mezzo di contrasto. Per verificare l'esatto posizionamento del catetere si consiglia di ricorrere ad iniezioni di prova.

L'angiografia dovrebbe essere evitata per quanto possibile in pazienti con omocistinuria a causa del maggiore rischio di trombosi ed embolia.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per molte ore dopo l'esame diagnostico, allo scopo di evidenziare eventuali disturbi emodinamici tardivi che possono essere associati a transitori aumenti del carico osmotico circolante. Il paziente deve anche essere informato che le reazioni allergiche possono svilupparsi fino a diversi giorni dopo la somministrazione; in tal caso, un medico deve essere consultato immediatamente.

#### Disturbi tromboembolici

Nei pazienti con aterosclerosi avanzata, ipertensione grave, scompenso cardiaco, senilità, precedenti trombosi cerebrali o embolie, si deve prestare particolare attenzione. Possono verificarsi più spesso reazioni cardiovascolari come bradicardia, aumento o abbassamento della pressione arteriosa.

#### Disturbi del sistema nervoso centrale

Eventi neurologici gravi sono stati osservati in seguito a iniezione diretta nelle arterie cerebrali o nei vasi che afferiscono al midollo spinale o durante l'angiocardiografia, a causa del riempimento involontario delle carotidi. Non è stata stabilita una relazione causa-effetto con il mezzo di contrasto in quanto le condizioni preesistenti del paziente e le tecniche procedurali rappresentano di per sé fattori causali.

Con l'uso di ioversolo è stata segnalata encefalopatia (vedere paragrafo 4.8). L'encefalopatia da mezzo di contrasto può manifestarsi con sintomi e segni di disfunzione neurologica come cefalea, disturbo visivo, cecità corticale, confusione, crisi convulsive, perdita di coordinazione, emiparesi, afasia, incoscienza, coma ed edema cerebrale. I sintomi si verificano di solito entro pochi minuti o poche ore dalla somministrazione di ioversolo, e generalmente si risolvono in pochi giorni.

I fattori che aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica faciliteranno il trasferimento dei mezzi di contrasto al tessuto cerebrale e possono portare a possibili reazioni a carico del sistema nervoso centrale, come ad esempio encefalopatia.

In caso di sospetta encefalopatia da mezzo di contrasto, deve essere avviata un'adeguata gestione medica e ioversolo non deve essere risomministrato.

#### Insufficienza renale

Le combinazioni con farmaci nefrotossici dovrebbero essere evitate. Se questo non può essere evitato, il monitoraggio di laboratorio della funzione renale deve essere intensificato. Si deve prestare attenzione nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa, patologia combinata epato-renale, diabete mellito, anemia falciforme omozigote, mieloma multiplo o altre paraproteinemie, anuria, in particolare quando vengono somministrate dosi elevate. In questi pazienti possono verificarsi effetti renali gravi, tra cui insufficienza renale acuta.

Sebbene non sia stato dimostrato che il mezzo di contrasto e la disidratazione possano essere separatamente la causa di insufficienza renale, si è supposto che la combinazione dei due possa esserne la causa. Il rischio in pazienti con funzione renale compromessa non rappresenta una controindicazione all'esame: sono però richieste precauzioni speciali, tra cui mantenimento della normale idratazione e stretto monitoraggio.

Un'idratazione efficace prima della somministrazione di ioversolo è essenziale e può ridurre il rischio di lesioni renali. La disidratazione preparatoria è pericolosa e può contribuire all'insufficienza renale acuta.

Una non adeguata idratazione può contribuire all'insufficienza renale acuta in pazienti con vasculopatie gravi, pazienti diabetici e pazienti non diabetici predisposti (in particolare gli anziani con disturbi renali preesistenti). I pazienti devono essere adeguatamente idratati prima e dopo la somministrazione di Optiray.

#### Feocromocitoma

La somministrazione di ioversolo a pazienti con feocromocitoma noto o sospetto deve essere eseguita con cautela. Se il medico ritiene che i benefici possibili di tali procedure superino i rischi considerati, la procedura può essere effettuata; la quantità di mezzo radiopaco iniettato, però, deve essere mantenuta al minimo assoluto. È consigliabile la premedicazione con  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccanti quando il mezzo di contrasto viene somministrato per via intravascolare a causa del rischio di crisi ipertensiva. La pressione arteriosa deve essere monitorata durante tutta la procedura e devono essere disponibili misure per il trattamento di una crisi ipertensiva.

#### Anemia falciforme omozigote

In pazienti con anemia falciforme omozigote, agenti iperosmolari come i mezzi di contrasto radiologici possono influenzare la falcizzazione degli eritrociti. È quindi necessario prendere attentamente in considerazione la somministrazione intra-arteriosa di tali agenti a pazienti con anemia falciforme omozigote.

#### Stravaso

Ioversolo deve essere iniettato con cautela per impedire una somministrazione perivascolare. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con malattie arteriose o venose gravi. Uno stravaso significativo di ioversolo può tuttavia verificarsi soprattutto con l'uso di iniettori automatici. Generalmente esso viene tollerato senza sostanziali lesioni ai tessuti applicando un trattamento conservativo. Danni gravi ai tessuti (ad es. ulcerazione) sono tuttavia stati segnalati in casi isolati, che hanno richiesto un trattamento chirurgico.

#### Paziente anestetizzato

In pazienti selezionati sottoposti a particolari esami diagnostici può essere indicata l'anestesia generale; tuttavia, in questi casi si è notata una maggiore incidenza di reazioni avverse, correlabili all'impossibilità del paziente di identificare sintomi sfavorevoli o all'effetto ipotensivo dell'anestesia che può prolungare il tempo di circolo e di permanenza del mezzo di contrasto nell'organismo.

#### Venografia

In pazienti con sospetta flebite, ischemia grave, infezioni locali o occlusione completa del sistema venoso si deve prestare un'attenzione particolare.

#### Popolazione pediatrica

L'ipotiroidismo o la soppressione tiroidea transitoria possono essere osservati dopo l'esposizione ai mezzi di contrasto iodinati.

Questa reazione avversa deve essere osservata anche nei neonati le cui madri hanno ricevuto un mezzo di contrasto iodato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'incidenza dell'ipotiroidismo in pazienti di età inferiore ai 3 anni esposti a mezzi di contrasto iodati varia tra l'1% e il 15% a seconda dell'età dei soggetti e della dose del mezzo di contrasto iodato.

Età più giovane, peso alla nascita molto basso, prematurità, e la presenza di altre condizioni, come, l'ammissione alle unità di terapia intensiva neonatale o pediatrica, e le condizioni cardiache sono associati con un aumento del rischio.

I pazienti pediatrici con condizioni cardiache possono essere i più a rischio dato che spesso richiedono alte dosi di contrasto durante le procedure cardiache invasive, come la cateterizzazione e la tomografia computerizzata (TC).

Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti pediatrici sotto i 3 anni di età, perché un episodio di ipotiroidismo durante la prima vita può essere dannoso per lo sviluppo motorio, dell'udito e cognitivo e può richiedere tiroxina transitoria (T4) terapia sostitutiva.

La funzione tiroidea deve essere valutata in tutti i pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni entro 3 settimane dall'esposizione ai mezzi di contrasto iodati, specialmente nei neonati prematuri. Se viene rilevato l'ipotiroidismo, la funzione tiroidea deve essere monitorata in modo appropriato anche quando viene somministrato un trattamento sostitutivo.

#### Interfaccia con prove di laboratorio

Ioversolo può ridurre la capacità di assorbimento dello iodio da parte della tiroide. Per questo motivo, i risultati degli studi di assorbimento del PBI (iodio legato alle proteine) e dello iodio radioattivo, che dipendono dalla stima dello iodio, non riflettono accuratamente la funzione tiroidea per 16 giorni dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. I test di funzione tiroidea che non dipendono dalle stime dello iodio, ad esempio i saggi di assorbimento su resina del T3 o della tiroxina totale o libera (T4), non sono tuttavia influenzati.

Il rischio legato all'angiografia in pazienti con enfisema polmonare cronico deve essere attentamente valutato rispetto alla reale necessità di tale esame.

È necessaria la massima cautela nel corso della iniezione onde evitare lo stravasamento del m.d.c.; questo è di particolare importanza nei pazienti affetti da grave vasculopatia (arteriosa o venosa).

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

#### **Avvertenze speciali**

L'impiego dei mezzi di contrasto deve essere limitato a quei casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in rapporto alla situazione clinica del soggetto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le seguenti interazioni sono state segnalate in seguito a somministrazione di altri mezzi di contrasto iodati. Si ritiene generalmente che esse siano attribuibili a questa classe di mezzi di contrasto.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### Metformina

È stata riscontrata acidosi lattica in pazienti con ridotta funzionalità renale che assumevano metformina al momento di un esame radiologico che prevedeva la somministrazione parenterale di mezzi di contrasto iodati. In base al livello di insufficienza renale, nei pazienti diabetici bisogna considerare l'interruzione dell'assunzione di metformina da 48 ore prima fino al momento dell'esame. L'uso di metformina non deve essere ripreso per 48 ore dopo l'iniezione e deve essere riavviato solo se funzione renale/creatinina sierica rimangono all'interno dell'intervallo normale o ritornano al valore basale.

#### Interleuchina

La letteratura riporta che i pazienti che erano stati trattati con interleuchina possono sviluppare un più alto tasso di reazioni avverse come descritto nel paragrafo 4.8. Il motivo non è ancora stato chiarito. Secondo la letteratura, dopo la somministrazione di interleuchina è stato osservato un aumento di tali reazioni o la loro comparsa ritardata entro un periodo di 2 settimane.

#### Diuretici

In caso di disidratazione indotta da diuretici, i pazienti sono ad aumentato rischio di insufficienza renale acuta, quando si utilizzano mezzi di contrasto iodati. Un attento monitoraggio è necessario per garantire un'adeguata idratazione prima della somministrazione di ioversolo. Si deve usare la dose minima necessaria di ioversolo compatibile con un risultato diagnostico.

#### Vasopressori

L'iniezione arteriosa di un mezzo di contrasto per radiologia non deve mai essere effettuata dopo la somministrazione di vasopressori, in quanto essi potenziano fortemente gli effetti neurologici.

#### Agenti per colecistografia per via orale

Casi di tossicità renale sono stati segnalati in singoli pazienti con disfunzioni epatiche a cui erano stati somministrati agenti per colecistografia seguiti da mezzi di contrasto intravascolari. La somministrazione di qualunque mezzo di contrasto intravascolare per radiologia deve quindi essere rinviata in pazienti che hanno recentemente assunto un agente di contrasto per colecistografia.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e controllati su donne in stato di gravidanza.

Non è noto se lo ioversolo attraversi la barriera placentare o raggiunga i tessuti fetali. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, attraversano la barriera placentare umana e sembrano raggiungere i tessuti fetali con meccanismo passivo.

Poiché gli studi di teratogenesi sull'animale non sempre sono predittivi per l'uomo, si deve prestare cautela quando si prescrive questo prodotto a donne in stato di gravidanza. Gli esami radiologici durante la gravidanza possono implicare un rischio potenziale, per cui è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio. Se è disponibile un'alternativa migliore e più sicura, si deve evitare un esame radiologico che preveda l'utilizzo di raggi X e mezzo di contrasto.

Ioversolo contiene iodio che può indurre distiroidismo fetale se l'esame avviene dopo più di 14 settimane di amenorrea.

La funzione tiroidea dei neonati deve essere attentamente monitorata durante la prima settimana di vita se il contrasto iodato è stato somministrato alla madre durante la gravidanza. Si raccomanda di monitorare nuovamente la funzione tiroidea a 2 settimane di età.

### Allattamento

Non è noto se ioversolo sia escreto attraverso il latte materno umano. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, sono escreti immo­dificati nel latte materno in un quantitativo pari a circa l'1% della dose somministrata.

Sebbene non siano stati evidenziati effetti indesiderati nei lattanti, si deve prestare attenzione quando si somministrano mezzi di contrasto radiologici endovascolari a donne che allattano a causa di possibili eventi avversi e si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive al trattamento con agente di contrasto iodato.

### Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità negli esseri umani. Non sono tuttavia disponibili studi clinici adeguati e controllati sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di ioversolo, ma, a causa dei rischi di reazioni precoci e poiché possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione.

## **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è definita nel modo seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

### **a. Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse associate all'impiego di Optiray sono generalmente indipendenti dalla dose somministrata. Nella maggior parte dei casi esse sono di intensità da lieve a moderata e di breve durata e si risolvono spontaneamente (senza trattamento). Tuttavia, anche reazioni avverse lievi possono rappresentare la prima indicazione di una reazione grave e generalizzata che si verifica raramente dopo somministrazione di un mezzo di contrasto iodato. Tali reazioni gravi possono essere potenzialmente mortali e fatali e solitamente coinvolgono il sistema cardiovascolare. Molte reazioni avverse a Optiray si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione ma reazioni di ipersensibilità correlate al mezzo di contrasto possono avere luogo con un ritardo di alcune ore o persino di diversi giorni.

### **b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**

Studi clinici hanno mostrato nel 10-50% dei pazienti lievi disturbi, come sensazione di caldo o freddo, dolore durante l'iniezione e/o alterazione transitoria del gusto. In un ampio studio post-commercializzazione, altri effetti collaterali si sono verificati nell'1,1% dei pazienti; i più frequenti erano nausea (0,4%), reazioni cutanee come orticaria o eritema (0,3%), e vomito (0,1%). Tutti gli altri effetti si sono verificati in meno dello 0,1% dei pazienti.

Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte dopo la somministrazione Optiray da studi clinici e l'esperienza post-mercato, comprese le indagini post-vendita.

### **Infezioni e infestazioni:**

Raro rinite

**Disturbi del sistema immunitario:**

Molto raro reazione anafilattoide (ipersensibilità)  
Non nota shock anafilattico

**Patologie endocrine:**

Non nota  
Ipotiroidismo\* neonatale  
transitorio

**Disturbi psichiatrici:**

Molto raro stato confusionale, agitazione, ansia

**Patologie del sistema nervoso:**

Non comune capogiri  
Raro sincope, tremori, disgressia, cefalea parestesia,  
Molto raro perdita di coscienza, paralisi, disturbi del linguaggio, sonnolenza,  
stupore, afasia, disfagia, ipoestesia  
Non nota crisi convulsiva, encefalopatia da mezzo di contrasto, amnesia,  
discinesia

**Patologie dell'occhio:**

Raro visione offuscata, gonfiore degli occhi, edema periorbitale  
Molto raro congiuntivite allergica (inclusa irritazione oculare, iperemia  
oculare, lacrimazione aumentata, edema congiuntivale).  
Non nota cecità transitoria

**Patologie dell'orecchio e del labirinto:**

Raro vertigini  
Molto raro tinnito

**Patologie cardiache:**

Raro tachicardia  
Molto raro blocco cardiaco, aritmia, angina pectoris, bradicardia, fibrillazione  
atriale, elettrocardiogramma anormale  
Non nota arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, spasmo dell'arteria  
coronaria, extrasistole, palpitazioni

**Patologie vascolari:**

Non comuni aumento della pressione sanguigna  
Raro ipotensione, vampate  
Molto raro disturbi cerebrovascolari, flebite, ipertensione, vasodilatazione  
Non nota shock, trombosi, vasospasmo, cianosi, pallore

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Non comuni starnuti  
Raro edema laringeo, spasmo laringeo, dispnea, ostruzione della laringe  
(inclusi difficoltà respiratoria, stridore), congestione nasale,  
irritazione della gola  
Molto raro edema polmonare, faringite, ipossia  
Non nota arresto respiratorio, asma, broncospasmo, disfonia

**Patologie gastrointestinali:**

Comune nausea  
Non comune vomito  
Raro secchezza delle fauci



Molto raro	scialoadenite, dolore addominale, edema della lingua, disfagia, ipersalivazione
Non nota	diarrea

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Non comune	orticaria, eritema, prurito
Raro	eruzione cutanea
Molto raro	angioedema, iperidrosi (inclusi sudori freddi)
Non nota	necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (TEN)

#### **Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso:**

Molto raro	spasmi muscolari
------------	------------------

#### **Patologie renali e urinarie:**

Raro	urgenza della minzione
Molto raro	insufficienza renale acuta, funzione renale anormale, incontinenza, ematuria, diminuzione della clearance renale della creatinina, aumento dell'urea nel sangue
Non nota	anuria, disuria

#### **Malattie congenite, familiari e genetiche:**

Non nota	ipotiroidismo congenito
----------	-------------------------

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Molto comune	sensazione di calore
Comune	dolore
Raro	edema facciale, edema faringeo, sensazione di freddo, tremore, brividi
Molto raro	dolore toracico, reazioni in sede di iniezione (inclusi dolore, eritema ed emorragia fino a necrosi soprattutto dopo stravasamento), malessere, , astenia, affaticamento, sensazione di anormalità, edema, lentezza
Non nota	piressia

#### **c. Descrizione di alcune reazioni avverse**

Le reazioni avverse possono essere classificate nel modo seguente:

- a. Le reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattoidi sono generalmente di intensità da lieve a moderata, con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, orticaria e rinite. Possono tuttavia verificarsi anche reazioni gravi. Le reazioni anafilattiche gravi generalmente sono a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio. Queste possono essere potenzialmente mortali e includono shock anafilattico, arresto cardiaco e respiratorio, laringospasmo, angioedema (come edema laringeo), ostruzione laringea (inclusi oppressione alla gola, stridore), o edema polmonare. Sono stati segnalati casi fatali.  
I pazienti con precedenti reazioni allergiche presentano un rischio maggiore di sviluppare una reazione di ipersensibilità. Altri tipi di reazioni di tipo 1 (immediate) includono sintomi come nausea e vomito, eruzioni cutanee, dispnea, gonfiore degli occhi, edema periorbitale, congiuntivite allergica, rinite, starnuti, congestione nasale, tosse, irritazione della gola, parestesia o ipotensione
- b. Reazioni vasovagali, come vertigini o sincope, che possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.

- c. Effetti collaterali cardiaci durante la cateterizzazione cardiaca, come angina pectoris, alterazioni dell'ECG, aritmie cardiache, disturbi della conduttività, spasmi coronarici e trombosi. Queste reazioni sono molto rare e possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- d. Reazioni nefrotossiche in pazienti con danno renale preesistente o vasopatia renale, ad esempio riduzione della funzione renale con aumento della creatinina. Queste reazioni avverse nella maggior parte dei casi sono transitorie. In casi singoli, è stata osservata insufficienza renale acuta.
- e. Reazioni neurotossiche dopo iniezione intra-arteriosa del mezzo di contrasto, quali disturbi visivi, disorientamento, paralisi, convulsioni o crisi. Questi sintomi sono generalmente transitori e si risolvono spontaneamente entro alcune ore o giorni. I pazienti con danni preesistenti della barriera ematoencefalica presentano rischi maggiori di sviluppare reazioni neurotossiche.
- f. Reazioni locali in sede di iniezione possono verificarsi in casi molto rari e includono eruzione cutanea, gonfiore, infiammazione ed edema. Queste reazioni nella maggior parte dei casi si verificano probabilmente a causa dello stravasamento del mezzo di contrasto. Stravasamenti estesi possono richiedere un trattamento chirurgico.
- g. Lo stravasamento può causare reazioni tissutali gravi, tra cui vescicolazione ed esfoliazione cutanea, la cui estensione dipende dalla quantità e dalla concentrazione della soluzione di mezzo di contrasto nei tessuti.

#### **d. Popolazione pediatrica**

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere gli stessi degli adulti. \* La disfunzione tiroidea è stata osservata in pazienti pediatrici da 0 a 3 anni di età dopo la somministrazione di agenti radiopaci iodati.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come con tutti i mezzi di contrasto iodati per radiologia, sovradosaggi di Optiray sono potenzialmente fatali e possono coinvolgere il sistema respiratorio e cardiovascolare. Il trattamento deve essere sintomatico. Per rimuovere Optiray dal sangue si può utilizzare la dialisi.

I valori di DL<sub>50</sub> endovenosa dello ioversolo negli animali sono: 17 g I/Kg nei topi e 15 g I/Kg nei ratti.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto radiologici, idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità.

Codice ATC: V08AB07.

Optiray 240 è un mezzo di contrasto radiologico non ionico. L'iniezione intravascolare di Optiray opacizza i vasi in cui il mezzo di contrasto transita, permettendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne fino a quando non si verifica una significativa emodiluizione.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di Optiray, insieme alle sue proprietà idrofile e al bassissimo legame con le proteine sieriche e plasmatiche, indicano che Optiray è distribuito all'interno del volume del liquido extracellulare ed è eliminato rapidamente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare.

L'emivita media ( $\pm$  ES) dopo somministrazioni di 50 ml e 150 ml è rispettivamente di  $113 \pm 8,4$  e  $104 \pm 15$  minuti. Più del 95% della dose somministrata è escreto entro le prime 24 ore, e la massima concentrazione urinaria si ha nelle prime due ore seguenti la somministrazione.

L'eliminazione attraverso le feci è trascurabile.

Optiray non è soggetto in modo significativo a metabolismo, deiodazione o biotrasformazione. Lo ioversolo non si lega in modo significativo alle proteine plasmatiche o sieriche ed è quindi dializzabile.

Ioversolo può essere visualizzato nel parenchima renale 30-60 secondi dopo somministrazione in bolo endovenoso.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'opacizzazione dei calici e delle pelvi diviene evidente entro 1-3 min, per divenire ottimale nel giro di 5-15 min.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli ampi studi effettuati per la determinazione della tossicità acuta dimostrano una tollerabilità molto buona dello ioversolo ( $DL_{50}$  media circa 16 g di iodio/Kg peso corporeo nel ratto per via endovenosa).

Nel ratto e nel cane la tollerabilità a seguito di somministrazione intracisternale risulta essere buona come pure nella scimmia a seguito di somministrazione endolombare.

Le sperimentazioni di tossicità subacuta in uno studio sul ratto indicano il carico renale, presente anche nell'uomo, a seguito di somministrazione di un mezzo di contrasto che viene eliminato principalmente per via renale.

Lo ioversolo non si è dimostrato embriotossico, non influenza negativamente la fertilità, e non è dotato di mutagenicità.

Studi sull'animale indicano che ioversolo non attraversa la barriera ematoencefalica nè provoca significative lesioni a carico dell'endotelio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio idrossido e/o acido cloridrico (per portare il pH tra 6,0 e 7,4), sodio calcio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**Il prodotto può essere aperto una sola volta. Una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente e non deve essere conservato.**

Eliminare la soluzione rimanente dopo l'uso.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Proteggere dai raggi X. Eliminare la soluzione in caso di scolorimento e in presenza di particolato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Optiray 240 è confezionato in flaconi incolori di vetro di tipo I. I flaconi sono chiusi con tappi in gomma bromobutilica da 32 mm e ghiere in alluminio. Optiray 240 è fornito anche in siringhe preriempite in polipropilene. Il tappo della siringa è in gomma naturale e il pistone è in teflon.

Flacone da 50 ml  
Flacone da 100 ml  
Flacone da 200 ml  
10 Siringhe preriempite da 50 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Optiray 240 è fornito in contenitori monodose.

Siringhe preriempite:

Il medicinale e le parti a contatto con il liquido sono sterili, mentre l'esterno della siringa non è sterile. Le istruzioni per il montaggio e l'ispezione sono riportate sul foglio illustrativo delle siringhe preriempite.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 027674074 (Optiray 240 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 50 ml)  
AIC n. 027674086 (Optiray 240 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 100 ml)  
AIC n. 027674098 (Optiray 240 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 200 ml)  
AIC n. 027674187 (Optiray 240 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 50 ml)

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

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 1991  
Data del rinnovo più recente: dicembre 2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 04/2023**

## **OPTIRAY 300 mg/ml SOLUZIONE INIETTABILE**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di soluzione contiene 636 mg di ioversolo: (N,N'-bis(2,3-diidrossipropil)-5-[N-(2-idrossietil)-glicolamido]-2,4,6-triiodoiso-ftalamide) equivalenti a 300 mg di iodio.

Osmolalità: 651 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

Viscosità: 8,2 mPas (a 25°C)

Viscosità: 5,5 mPas (a 37°C)

Contenuto di iodio per ml: 300 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio: 0,0245 mg/ml

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione sterile e apirogena, pronta all'uso per iniezione intravascolare o infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla pallida.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

Optiray 300 è indicato negli adulti in arteriografia cerebrale, periferica e viscerale; è anche indicato in TC cerebrale "contrast enhanced" e total body, urografia endovenosa, IV-DSA e flebografia.

Nei bambini è indicato in arteriografia cerebrale, periferica e viscerale e in urografia escretoria endovenosa.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La visualizzazione del sistema cardiovascolare si ottiene con qualunque tecnica radiologica comunemente accettata.

##### Posologia

##### ***Adulti:***

##### Arteriografia cerebrale

La dose singola abitualmente utilizzata per la visualizzazione delle arterie carotidi e vertebrali è di 2-12 ml e può essere ripetuta in caso di necessità.

L'iniezione nell'arco aortico per la contemporanea visualizzazione dei quattro vasi richiede una dose di 20-50 ml.

La dose totale non dovrebbe superare, in questo esame, i 200 ml.

### Arteriografia periferica

La dose singola utilizzata per la visualizzazione delle arterie periferiche è usualmente la seguente:

Biforcazione dell'aorta	20-90 ml (mediamente 60 ml)
Arteria iliaca comune e arteria femorale	10-50 ml (mediamente 40 ml)
Arteria succlavia e arteria brachiale	15-30 ml (mediamente 20 ml)

e può essere ripetuta in caso di necessità.

La dose totale per queste indicazioni non deve mai superare i 250 ml.

### Arteriografia viscerale e renale - Aortografia

Per la visualizzazione dell'aorta e delle varie arterie addominali si impiegano, usualmente, i seguenti dosaggi:

Aorta	10-80 ml (mediamente 45 ml)
Arteria celiaca	60 ml (mediamente 45 ml)
Arteria mesenterica superiore	15-60 ml (mediamente 45 ml)
Arteria renale o mesenterica inferiore	6-15 ml (mediamente 9 ml)

La somministrazione del mezzo di contrasto può essere ripetuta in caso di necessità ma il volume complessivo non deve mai superare i 250 ml.

### Flebografia

La dose abituale ammonta a 50-100 ml per ciascuna estremità, anche se in alcuni casi sono indicate dosi maggiori o minori. La dose totale non dovrebbe comunque superare i 250 ml.

Subito dopo l'esame è consigliabile praticare un lavaggio del sistema venoso con soluzione fisiologica salina o destrosio al 5%. Inoltre, il massaggio e il sollevamento degli arti favoriscono l'eliminazione del mezzo di contrasto.

### Tomografia computerizzata

#### *TC Cerebrale*

Tumori: Optiray può essere utile per determinare presenza e estensione di talune neoplasie quali: gliomi, incluse le forme maligne, glioblastomi, astrocitomi, oligodendrogliomi e gangliomi, ependimomi, medulloblastomi, meningiomi, neuromi, pinealomi, adenomi pituitari, craniofaringiomi, germinomi e lesioni metastatiche. Non è stata dimostrata l'utilità del contrast enhancement nello studio dello spazio retrobulbare e in caso di glioma a basso grado o infiltrativo. Nelle lesioni calcificate l'utilità dell'enhancement è meno sicura. A seguito della terapia, l'enhancement della massa tumorale può essere ridotto o annullato. L'opacizzazione del verme inferiore mediante somministrazione di mezzi di contrasto ha causato falsi positivi nella diagnosi in un certo numero di test altrimenti normali. Patologie non neoplastiche: Optiray può essere utile nell'enhancement dell'immagine di lesioni non neoplastiche. Infarti cerebrali recenti possono essere meglio visualizzati con contrast enhancement, mentre in alcuni casi la lesione può risultare meno evidente usando mezzi di contrasto.

L'uso di mezzi di contrasto organoiodati migliora il potere discriminativo in circa il 60% degli infarti cerebrali esaminati nel periodo di 1-4 settimane dall'insorgenza dei sintomi.

La localizzazione di infezioni attive può essere facilitata dalla somministrazione di mezzi di contrasto.

Per malformazioni arterovenose e aneurismi è utile il contrast enhancement.

In queste lesioni vascolari, il potenziamento probabilmente dipende dalle concentrazioni in iodio nel pool ematico circolante. Il contrast enhancement viene usato raramente per ematomi ed emorragie intraparenchimali. In caso di coaguli intraparenchimali che non presentano un'espressione clinica obiettiva, la somministrazione di un mezzo di contrasto può essere tuttavia utile per escludere la possibilità di malformazioni arterovenose associate.

Per gli adulti la dose abituale è di 50-150 ml.

L'esame può essere eseguito immediatamente dopo l'iniezione endovenosa del mezzo di contrasto.

Normalmente la dose non dovrebbe superare i 150 ml.

#### *TC Total Body*

Optiray può essere utile nell' enhancement dell'immagine TC per diagnosticare lesioni del fegato, pancreas, reni, aorta, mediastino, pelvi, cavità addominale e spazio retroperitoneale.

L'enhancement della TC con Optiray può essere vantaggioso nella diagnosi di alcune lesioni nelle sedi sopracitate con maggiore sicurezza di quanto sia possibile con la TC senza contrast enhancement. In

altri casi, il mezzo di contrasto può permettere la visualizzazione di lesioni non rilevate con la TC in bianco (ad esempio estensioni tumorali) o può aiutare a definire lesioni sospettate con TAC senza enhancement (ad esempio cisti pancreatiche).

Dosi e somministrazione: Optiray 300 può essere somministrato in bolo, in infusione rapida o utilizzando ambedue le tecniche.

Per gli adulti, la dose abituale per il bolo è di 25-75 ml; per l'infusione è 50-150 ml.

La dose complessiva non dovrebbe superare i 150 ml.

#### Angiografia digitale sottrattiva intravenosa (IV-DSA)

L'IV-DSA è indicata solitamente negli esami: cardiaci, incluso il controllo di by-pass coronarici; delle arterie polmonari; delle arterie associate alla circolazione brachio-cefalica; dell'arco aortico; delle arterie iliache; delle arterie delle estremità.

Optiray 300 può essere iniettato centralmente, nella vena cava sia superiore sia inferiore o nell'atrio destro, oppure perifericamente in una vena del braccio adatta.

Per iniezioni centrali, i cateteri possono essere introdotti sia dalla fossa cubitale anteriore o nella vena basilica o cefalica, sia dalla gamba nella vena femorale e fatti avanzare fino al segmento distale della vena cava corrispondente.

Nel caso di iniezioni periferiche, il catetere viene introdotto dalla fossa cubitale anteriore in una vena del braccio di dimensioni adatte. Per ridurre la possibilità di stravasi durante le iniezioni periferiche, si dovrebbe utilizzare un catetere lungo circa 20 cm.

A seconda della zona da visualizzare, la dose usuale per singola iniezione è di 30-50 ml, che può essere ripetuta in caso di necessità. La dose complessiva non dovrebbe superare i 250 ml.

La velocità di iniezione deve essere regolata in base alla posizione del catetere e alla dimensione della vena.

Generalmente, per le iniezioni centrali si consiglia una velocità di 10-30 ml/sec; per le iniezioni periferiche di 12-20 ml/sec.

Poiché il mezzo di contrasto iniettato può permanere nella vena del braccio per un periodo piuttosto lungo, si consigliano lavaggi della vena subito dopo l'iniezione, con appropriati volumi (20-25 ml) di soluzione fisiologica salina o di destrosio al 5% in acqua.

#### Urografia endovenosa

Il dosaggio usualmente impiegato negli adulti è di 50-75 ml. Nei casi in cui sia prevedibile una cattiva visualizzazione (ad es. pazienti con funzionalità renale compromessa e pazienti anziani), per ottenere i risultati migliori si possono aumentare le dosi fino a 1,6 ml/kg (massimo 160 ml).

#### ***Popolazione pediatrica:***

<u>Procedura</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Dose complessiva massima</u>
Angiografia cerebrale	1-3 ml/kg	100 ml
Angiografia periferica	1-3 ml/kg	100 ml
Angiografia viscerale	1-3 ml/kg	100 ml
Urografia endovenosa	2 ml/kg (> 1 anno di età)	100 ml
	3 ml/kg (< 1 anno di età)	

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 300 nei bambini non sono ancora state stabilite per altre indicazioni.

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di riscaldare a temperatura ambiente i mezzi di contrasto iodati da somministrare per via intravascolare prima della loro iniezione. Come con tutti i mezzi di contrasto radiopachi, si deve utilizzare la dose più bassa necessaria per ottenere una visualizzazione adeguata.

Deve essere disponibile un'adeguata apparecchiatura per la rianimazione.

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
Tireotossicosi conclamata.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Commenti generali

Reazioni gravi o fatali sono state associate alla somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. È estremamente importante essere perfettamente preparati a trattare eventuali reazioni al mezzo di contrasto.

Le procedure diagnostiche devono essere effettuate sotto la direzione di personale abile ed esperto nella particolare procedura da effettuare. Devono sempre essere disponibili un carrello per le emergenze perfettamente equipaggiato o materiale ed attrezzature equivalenti, e personale in grado di riconoscere e trattare reazioni avverse di tutti i tipi. Poiché è noto che effetti secondari gravi possono insorgere a distanza di tempo, il paziente deve essere monitorato e le attrezzature di emergenza e il personale competente devono essere disponibili per almeno 30-60 minuti dopo la somministrazione.

#### Ipersensibilità

Il paziente deve anche essere informato che le reazioni allergiche possono svilupparsi fino a diversi giorni dopo la somministrazione; in tal caso, deve essere consultato immediatamente un medico.

Il verificarsi di reazioni idiosincrasiche gravi ha indotto il ricorso a test pre-esame. Tuttavia questi non consentono di prevedere con certezza l'eventualità di reazioni gravi e possono essere di per sé nocivi al paziente. Si suggerisce che un'accurata indagine anamnestica con particolare riguardo ad allergie e ipersensibilità, prima della somministrazione di qualunque mezzo di contrasto, possa essere più accurata dei test pre-esame per quanto riguarda la previsione di possibili reazioni avverse.

Precedenti allergie non rappresentano una controindicazione assoluta all'uso di un mezzo di contrasto quando si ritiene che una procedura diagnostica sia essenziale, ma si deve prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.3).

Devono essere immediatamente disponibili misure appropriate di rianimazione.

Si deve prendere in considerazione la premedicazione con antistaminici e corticosteroidi per evitare o ridurre le reazioni allergiche. Secondo alcune segnalazioni, tale pre-trattamento non impedisce reazioni gravi e potenzialmente mortali ma può ridurre la loro incidenza e gravità.

#### Intolleranza a ioversolo

Ioversolo può causare anafilassi o altre manifestazioni allergiche, come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria e ipotensione. Una maggiore incidenza di queste reazioni è stata osservata in pazienti con precedenti reazioni di intolleranza ad altri mezzi di contrasto o precedenti di asma, allergia o ipersensibilità. In questi pazienti, i benefici devono chiaramente superare i rischi (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

La cicatrice può svilupparsi da 1 ora a diverse settimane dopo la somministrazione del mezzo di contrasto intravascolare. Queste reazioni includono la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La gravità della reazione può aumentare e il tempo di insorgenza può diminuire con la somministrazione ripetuta di un mezzo di contrasto; i farmaci profilattici non possono prevenire o mitigare gravi reazioni avverse cutanee. Evitare di somministrare Ioversol a pazienti con una storia di una grave reazione avversa cutanea a Ioversolo.

Manifestazioni precoci o tardive di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se sono presenti questi segni o sintomi, il paziente deve essere valutato immediatamente.

#### Disturbi della coagulazione

È stato dimostrato che l'effetto anticoagulante dei mezzi di contrasto non ionici per radiologia è inferiore, in vitro, a quello degli agenti ionici tradizionali a concentrazioni comparabili. Risultati simili sono stati riscontrati in alcuni studi in vivo. Per questo motivo, è consigliato l'impiego di tecniche



angiografiche meticolose, ad esempio lavare frequentemente i cateteri angiografici standard ed evitare il contatto prolungato del sangue con il mezzo di contrasto in siringhe e cateteri.

#### Disturbi della tiroide

Casi di tempesta tiroidea in seguito all'uso intravascolare di agenti iodati radiopachi in pazienti con ipertiroidismo o con un nodulo tiroideo autonomo, suggeriscono che si debba valutare il rischio aggiuntivo in tali pazienti prima dell'uso di qualsiasi mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.3).

#### Malattie cardiovascolari

Nelle angiografie si deve tener presente la possibilità di rimuovere placche, di danneggiare o perforare le pareti vasali durante la manipolazione del catetere e l'iniezione del mezzo di contrasto. Per verificare l'esatto posizionamento del catetere si consiglia di ricorrere ad iniezioni di prova.

L'angiografia dovrebbe essere evitata per quanto possibile in pazienti con omocistinuria a causa del maggiore rischio di trombosi ed embolia.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per molte ore dopo l'esame diagnostico, allo scopo di evidenziare eventuali disturbi emodinamici tardivi che possono essere associati a transitori aumenti del carico osmotico circolante.

#### Disturbi tromboembolici

Nei pazienti con aterosclerosi avanzata, ipertensione grave, scompenso cardiaco, senilità, precedenti trombosi cerebrali o embolie, si deve prestare particolare attenzione. Possono verificarsi più spesso reazioni cardiovascolari come bradicardia, aumento o abbassamento della pressione arteriosa.

#### Disturbi del sistema nervoso centrale

Eventi neurologici gravi sono stati osservati in seguito a iniezione diretta nelle arterie cerebrali o nei vasi che afferiscono al midollo spinale o durante l'angiocardiografia, a causa del riempimento involontario delle carotidi. Non è stata stabilita una relazione causa-effetto con il mezzo di contrasto in quanto le condizioni preesistenti del paziente e le tecniche procedurali rappresentano di per sé fattori causali.

Con l'uso di ioversolo è stata segnalata encefalopatia (vedere paragrafo 4.8). L'encefalopatia da mezzo di contrasto può manifestarsi con sintomi e segni di disfunzione neurologica come cefalea, disturbo visivo, cecità corticale, confusione, crisi convulsive, perdita di coordinazione, emiparesi, afasia, incoscienza, coma ed edema cerebrale. I sintomi si verificano di solito entro pochi minuti o poche ore dalla somministrazione di ioversolo, e generalmente si risolvono in pochi giorni.

I fattori che aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica faciliteranno il trasferimento dei mezzi di contrasto al tessuto cerebrale e possono portare a possibili reazioni a carico del sistema nervoso centrale, come ad esempio encefalopatia.

In caso di sospetta encefalopatia da mezzo di contrasto, deve essere avviata un'adeguata gestione medica e ioversolo non deve essere risomministrato.

#### Insufficienza renale

Le combinazioni con farmaci nefrotossici dovrebbero essere evitate. Se questo non può essere evitato, il monitoraggio di laboratorio della funzione renale deve essere intensificato. Si deve prestare attenzione nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa, patologia combinata epato-renale, diabete mellito, anemia falciforme omozigote, mieloma multiplo o altre paraproteinemie (come quella di Waldenström) e anuria, in particolare quando vengono somministrate dosi elevate. In questi pazienti possono verificarsi effetti renali gravi, tra cui insufficienza renale acuta.

Sebbene non sia stato dimostrato che il mezzo di contrasto e la disidratazione possano essere separatamente la causa di insufficienza renale, si è supposto che la combinazione dei due possa esserne la causa. Il rischio in pazienti con funzione renale compromessa non rappresenta una controindicazione all'esame: sono però richieste precauzioni speciali, tra cui mantenimento della normale idratazione e stretto monitoraggio. Un'idratazione efficace prima della somministrazione di ioversolo è essenziale e può ridurre il rischio di lesioni renali.

La disidratazione preparatoria è pericolosa e può contribuire all'insufficienza renale acuta.

Una non adeguata idratazione può contribuire all'insufficienza renale acuta in pazienti con vasculopatie gravi, pazienti diabetici e pazienti non diabetici predisposti (in particolare gli anziani con

disturbi renali preesistenti). I pazienti devono essere adeguatamente idratati prima e dopo la somministrazione di Optiray.

#### Feocromocitoma

La somministrazione di ioversolo a pazienti con feocromocitoma noto o sospetto deve essere eseguita con cautela. Se il medico ritiene che i benefici possibili di tali procedure superino i rischi considerati, la procedura può essere effettuata; la quantità di mezzo radiopaco iniettato, però, deve essere mantenuta al minimo assoluto. È consigliabile la premedicazione con  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccanti quando il mezzo di contrasto viene somministrato per via intravascolare a causa del rischio di crisi ipertensiva. La pressione arteriosa deve essere monitorata durante tutta la procedura e devono essere disponibili misure per il trattamento di una crisi ipertensiva.

#### Anemia falciforme omozigote

In pazienti con anemia falciforme omozigote, agenti iperosmolari come i mezzi di contrasto radiologici possono influenzare la falcizzazione degli eritrociti. È quindi necessario prendere attentamente in considerazione la somministrazione intra-arteriosa di tali agenti a pazienti con anemia falciforme omozigote.

#### Stravaso

Ioversolo deve essere iniettato con cautela per impedire una somministrazione perivascolare. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con malattie arteriose o venose gravi. Uno stravaso significativo di ioversolo può tuttavia verificarsi soprattutto con l'uso di iniettori automatici. Generalmente esso viene tollerato senza sostanziali lesioni ai tessuti applicando un trattamento conservativo. Danni gravi ai tessuti (ad es. ulcerazione) sono tuttavia stati segnalati in casi isolati, che hanno richiesto un trattamento chirurgico.

#### Paziente anestetizzato

In pazienti selezionati sottoposti a particolari esami diagnostici può essere indicata l'anestesia generale; tuttavia in questi casi si è notata una maggiore incidenza di reazioni avverse, correlabili all'impossibilità del paziente di identificare sintomi sfavorevoli o all'effetto ipotensivo dell'anestesia che può prolungare il tempo di circolo e di permanenza del mezzo di contrasto nell'organismo.

#### Venografia

In pazienti con sospetta flebite, ischemia grave, infezioni locali o occlusione completa del sistema venoso si deve prestare un'attenzione particolare.

#### Angiografia periferica

Vi deve essere pulsazione nell'arteria in cui il mezzo di contrasto radiologico sarà iniettato. Nei pazienti con tromboangiite obliterante o infezioni ascendenti associate a ischemia grave, l'angiografia deve essere praticata, se indispensabile, con la massima cautela.

#### Popolazione pediatrica

L'ipotiroidismo o la soppressione tiroidea transitoria possono essere osservati dopo l'esposizione ai mezzi di contrasto iodati.

Questa reazione avversa deve essere osservata anche nei neonati le cui madri hanno ricevuto un mezzo di contrasto iodato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'incidenza dell'ipotiroidismo in pazienti di età inferiore ai 3 anni esposti a mezzi di contrasto iodati varia tra l'1% e il 15% a seconda dell'età dei soggetti e della dose del mezzo di contrasto iodato.

Età più giovane, peso alla nascita molto basso, prematurità, e la presenza di altre condizioni, come, l'ammissione alle unità di terapia intensiva neonatale o pediatrica, e le condizioni cardiache sono associati con un aumento del rischio.

I pazienti pediatrici con condizioni cardiache possono essere i più a rischio dato che spesso richiedono alte dosi di contrasto durante le procedure cardiache invasive, come la cateterizzazione e la tomografia computerizzata (TC).

Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti pediatrici sotto i 3 anni di età, perché un episodio di ipotiroidismo durante la prima vita può essere dannoso per lo sviluppo motorio, dell'udito e cognitivo e può richiedere tiroxina transitoria (T4) terapia sostitutiva.

La funzione tiroidea deve essere valutata in tutti i pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni entro 3 settimane dall'esposizione ai mezzi di contrasto iodati. Nei neonati e in particolare nei neonati prematuri, si raccomanda di controllare il livello di TSH e di T4, 7-10 giorni e 1 mese dopo la somministrazione del mezzo di contrasto iodato.

Se viene rilevato l'ipotiroidismo, la funzione tiroidea deve essere monitorata in modo appropriato anche quando viene somministrato un trattamento sostitutivo.

#### Interfaccia con prove di laboratorio

Ioversolo può ridurre la capacità di assorbimento dello iodio da parte della tiroide. Per questo motivo, i risultati degli studi di assorbimento del PBI (iodio legato alle proteine) e dello iodio radioattivo, che dipendono dalla stima dello iodio, non riflettono accuratamente la funzione tiroidea per 16 giorni dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. I test di funzione tiroidea che non dipendono dalle stime dello iodio, ad esempio i saggi di assorbimento su resina del T3 o della tiroxina totale o libera (T4) non sono tuttavia influenzati.

L'arteriografia coronarica selettiva dovrebbe essere eseguita solo in pazienti selezionati ed allorché i benefici derivanti dall'accertamento diagnostico superano il rischio connesso all'esame.

Il rischio legato all'angiografia in pazienti con enfisema polmonare cronico deve essere attentamente valutato rispetto alla reale necessità di tale esame. È necessaria la massima cautela nel corso della iniezione onde evitare lo stravasamento del m.d.c.; questo è di particolare importanza nei pazienti affetti da grave vasculopatia (arteriosa o venosa).

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

#### **Avvertenze speciali**

L'impiego dei mezzi di contrasto deve essere limitato a quei casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in rapporto alla situazione clinica del soggetto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le seguenti interazioni sono state segnalate in seguito a somministrazione di altri mezzi di contrasto iodati. Si ritiene generalmente che esse siano attribuibili a questa classe di mezzi di contrasto.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### Metformina

È stata riscontrata acidosi lattica in pazienti con ridotta funzionalità renale che assumevano metformina al momento di un esame radiologico che prevedeva la somministrazione parenterale di mezzi di contrasto iodati. In base al livello di insufficienza renale, nei pazienti diabetici bisogna considerare l'interruzione dell'assunzione di metformina da 48 ore prima fino al momento dell'esame. L'uso di metformina non deve essere ripreso per 48 ore dopo l'iniezione e deve essere riavviato solo se funzione renale/creatinina sierica rimangono all'interno dell'intervallo normale o ritornano al valore basale.

#### Interleuchina

La letteratura riporta che i pazienti trattati con interleuchina possano sviluppare un tasso più elevato di reazioni avverse come descritto nel paragrafo 4.8. Il motivo non è ancora stato chiarito. Secondo la

letteratura, dopo la somministrazione di interleuchina è stato osservato un aumento di tali reazioni o la loro comparsa ritardata entro un periodo di 2 settimane.

#### Diuretici

In caso di disidratazione indotta da diuretici, i pazienti sono ad aumentato rischio di insufficienza renale acuta, quando si utilizzano mezzi di contrasto iodati. Un attento monitoraggio è necessario per garantire un'adeguata idratazione prima della somministrazione di ioversolo. Si deve usare la dose minima necessaria di ioversolo compatibile con un risultato diagnostico.

#### Vasopressori

L'iniezione arteriosa di un mezzo di contrasto per radiologia non deve mai essere effettuata dopo la somministrazione di vasopressori, in quanto essi potenziano fortemente gli effetti neurologici.

#### Agenti per colecistografia per via orale

Casi di tossicità renale sono stati segnalati in singoli pazienti con disfunzioni epatiche a cui erano stati somministrati agenti per colecistografia seguiti da mezzi di contrasto intravascolari. La somministrazione di qualunque mezzo di contrasto intravascolare per radiologia deve quindi essere rinviata in pazienti che hanno recentemente assunto un agente di contrasto per colecistografia.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e controllati su donne in stato di gravidanza.

Non è noto se lo ioversolo attraversi la barriera placentare o raggiunga i tessuti fetali. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, attraversano la barriera placentare umana e sembrano raggiungere i tessuti fetali con meccanismo passivo.

Poiché gli studi di teratogenesi sull'animale non sempre sono predittivi per l'uomo, si deve prestare cautela quando si prescrive questo prodotto a donne in stato di gravidanza. Gli esami radiologici durante la gravidanza possono implicare un rischio potenziale, per cui è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio. Se è disponibile un'alternativa migliore e più sicura, si deve evitare un esame radiologico che preveda l'utilizzo di raggi X e mezzo di contrasto.

Ioversolo contiene iodio che può indurre distiroidismo fetale se l'esame avviene dopo più di 14 settimane di amenorrea. La funzione tiroidea dei neonati deve essere attentamente monitorata durante la prima settimana di vita se il contrasto iodato è stato somministrato alla madre durante la gravidanza. Si raccomanda di monitorare nuovamente la funzione tiroidea a 2 settimane di età.

#### Allattamento

Non è noto se ioversolo sia escreto nel latte materno. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, sono escreti immutati nel latte materno in un quantitativo pari a circa l'1% della dose somministrata. Sebbene non siano stati evidenziati effetti indesiderati nei lattanti, si deve prestare attenzione quando si somministrano mezzi di contrasto radiologici endovascolari a donne che allattano a causa di possibili eventi avversi e si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive al trattamento con agente di contrasto iodato.

#### Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità negli esseri umani. Non sono tuttavia disponibili studi clinici adeguati e controllati sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di ioversolo, ma, a causa dei rischi di reazioni precoci e poiché possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione.

## 4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è definita nel modo seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

### a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse associate all'impiego di Optiray sono generalmente indipendenti dalla dose somministrata. Nella maggior parte dei casi esse sono di intensità da lieve a moderata e di breve durata e si risolvono spontaneamente (senza trattamento). Tuttavia, anche reazioni avverse lievi possono rappresentare la prima indicazione di una reazione grave e generalizzata che si verifica raramente dopo somministrazione del mezzo di contrasto iodato. Tali reazioni gravi possono essere potenzialmente mortali e fatali e solitamente coinvolgono il sistema cardiovascolare. Molte reazioni avverse a Optiray si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione ma reazioni di ipersensibilità correlate al mezzo di contrasto possono avere luogo con un ritardo di alcune ore o persino di diversi giorni.

### b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici hanno mostrato nel 10-50% dei pazienti lievi disturbi, come sensazione di caldo o freddo, dolore durante l'iniezione e/o alterazione transitoria del gusto. In un ampio studio post-commercializzazione, altri effetti collaterali si sono verificati nell'1,1% dei pazienti; i più frequenti erano nausea (0,4%), reazioni cutanee come orticaria o eritema (0,3%) e vomito (0,1%). Tutti gli altri effetti si sono verificati in meno dello 0,1% dei pazienti.

Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte dopo la somministrazione Optiray da studi clinici e l'esperienza post-mercato, comprese le indagini post-vendita.

#### **Infezioni e infestazioni:**

Raro rinite

#### **Disturbi del sistema immunitario:**

Molto raro reazione anafilattoide (ipersensibilità)

Non nota shock anafilattico

#### **Patologie endocrine:**

Non nota Ipotiroidismo\*neonatale transitorio

#### **Disturbi psichiatrici:**

Molto raro stato confusionale, agitazione, ansia

#### **Patologie del sistema nervoso:**

Non comune vertigini

Raro disgeusia, mal di testa, parestesia, sincope, tremori

Molto raro perdita di coscienza, paralisi, disturbi del linguaggio, sonnolenza, stupore, afasia, disfagia, ipoestesia

Non nota convulsioni, encefalopatia da mezzo di contrasto, amnesia, discinesia.

#### **Patologie dell'occhio:**

Raro visione offuscata, gonfiore degli occhi, edema periorbitale

Molto raro	congiuntivite allergica (inclusa irritazione oculare, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, edema congiuntivale)
Non nota	cecità transitoria

**Patologie dell'orecchio e del labirinto:**

Raro	vertigini
Molto raro	tinnito

**Patologie cardiache:**

Raro	tachicardia
Molto raro	blocco cardiaco, aritmia, angina pectoris, bradicardia, fibrillazione atriale, elettrocardiogramma anormale
Non nota	arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, spasmo dell'arteria coronaria, extrasistole, palpitazioni

**Patologie vascolari:**

Non comuni	aumento della pressione sanguigna
Raro	ipotensione, vampate
Molto raro	disturbi cerebrovascolari, flebite, ipertensione, vasodilatazione
Non nota	shock, trombosi, vasospasmo, cianosi, pallore

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Non comuni	starnuti
Raro	edema laringeo, spasmo laringeo, dispnea, ostruzione della laringe (inclusi difficoltà respiratoria, stridore), congestione nasale, irritazione della gola
Molto raro	edema polmonare, faringite, ipossia
Non nota	arresto respiratorio, asma, broncospasmo, disfonia

**Patologie gastrointestinali:**

Comune	nausea
Non comune	vomito
Raro	secchezza delle fauci
Molto raro	scialoadenite, dolore addominale, edema della lingua, disfagia, ipersalivazione
Non nota	diarrea

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Non comune	orticaria, eritema, prurito
Raro	eruzione cutanea
Molto raro	angioedema, iperidrosi (inclusi sudori freddi)
Non nota	necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (TEN)

**Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso:**

Molto raro	spasmi muscolari
------------	------------------

**Patologie renali e urinarie:**

Raro	urgenza della minzione
Molto raro	insufficienza renale acuta, funzione renale anormale, incontinenza, ematuria, diminuzione della clearance renale della creatinina, aumento dell'urea nel sangue
Non nota	anuria, disuria

### **Malattie congenite, familiari e genetiche:**

Non nota    ipotiroidismo congenito

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Molto comune	sensazione di calore
Comune	dolore
Raro	edema facciale, edema faringeo, sensazione di freddo, tremore, brividi
Molto raro	dolore toracico, reazioni in sede di iniezione (inclusi dolore, eritema ed emorragia fino a necrosi soprattutto dopo stravasato), malessere, condizioni di astenia, fiacchezza, affaticamento
Non nota	sensazione di anormalità, edema, torpore piressia

### **c. Descrizione di alcune reazioni avverse**

Le reazioni avverse possono essere classificate nel modo seguente:

- a. Le reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattoidi sono generalmente di intensità da lieve a moderata, con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, orticaria e rinite. Possono tuttavia verificarsi anche reazioni gravi. Le reazioni anafilattiche gravi generalmente sono a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio. Queste possono essere potenzialmente mortali e includono shock anafilattico, arresto cardiaco e respiratorio, laringospasmo, angioedema (come edema laringeo), ostruzione laringea (inclusi oppressione della gola, stridore), o edema polmonare. Sono stati segnalati casi fatali.  
I pazienti con precedenti reazioni allergiche presentano un rischio maggiore di sviluppare una reazione di ipersensibilità. Altri tipi di reazioni di tipo 1 (immediate) includono sintomi come nausea e vomito, eruzioni cutanee, dispnea, gonfiore degli occhi, edema periorbitale, congiuntivite allergica, rinite, congestione nasale, tosse, irritazione della gola, parestesia o ipotensione.
- b. Reazioni vasovagali, come vertigini o sincope, che possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- c. Effetti collaterali cardiaci durante la cateterizzazione cardiaca, come angina pectoris, alterazioni dell'ECG, aritmie cardiache, disturbi della conduttività, spasmi coronarici e trombosi. Queste reazioni sono molto rare e possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- d. Reazioni nefrotossiche in pazienti con danno renale preesistente o vasopatia renale, ad esempio riduzione della funzione renale con aumento della creatinina. Queste reazioni avverse nella maggior parte dei casi sono transitorie. In casi singoli, è stata osservata insufficienza renale acuta.
- e. Reazioni neurotossiche dopo iniezione intra-arteriosa del mezzo di contrasto, quali disturbi visivi, disorientamento, paralisi, convulsioni o crisi. Questi sintomi sono generalmente transitori e si risolvono spontaneamente entro alcune ore o giorni. I pazienti con danni preesistenti della barriera ematoencefalica presentano rischi maggiori di sviluppare reazioni neurotossiche.
- f. Reazioni locali in sede di iniezione possono verificarsi in casi molto rari e includono eruzione cutanea, gonfiore, infiammazione ed edema. Queste reazioni nella maggior parte dei casi si verificano probabilmente a causa dello stravasato del mezzo di contrasto. Stravasi estesi possono richiedere un trattamento chirurgico.
- g. Lo stravasato può causare reazioni tissutali gravi, tra cui vescicolazione ed esfoliazione cutanea, la cui estensione dipende dalla quantità e dalla concentrazione della soluzione di mezzo di contrasto nei tessuti.

#### **d. Popolazione pediatrica**

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere gli stessi degli adulti. \* La disfunzione tiroidea è stata osservata in pazienti pediatriche da 0 a 3 anni di età dopo la somministrazione di agenti radiopaci iodati. L'esperienza nella popolazione pediatrica è limitata. In seguito a somministrazione di agenti iodati radiopachi a neonati è stato osservato ipotiroidismo transitorio.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come con tutti i mezzi di contrasto iodati per radiologia, sovradosaggi di Optiray sono potenzialmente fatali e possono coinvolgere il sistema respiratorio e cardiovascolare. Il trattamento deve essere sintomatico. Per rimuovere Optiray dal sangue si può utilizzare la dialisi. I valori di DL<sub>50</sub> endovenosa dello ioversolo negli animali sono 17 g I/Kg nei topi e 15 g I/Kg nei ratti.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità.

Codice ATC: V08AB07.

Optiray 300 è un mezzo di contrasto radiologico non ionico. L'iniezione intravascolare di Optiray opacizza i vasi in cui il mezzo di contrasto transita, permettendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne fino a quando non si verifica una significativa emodiluizione.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di Optiray, insieme alle sue proprietà idrofile e al bassissimo legame con le proteine sieriche e plasmatiche, indicano che Optiray è distribuito all'interno del volume del liquido extracellulare ed è eliminato rapidamente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare. L'emivita media ( $\pm$  ES) dopo somministrazioni di 50 ml e 150 ml è rispettivamente di  $113 \pm 8,4$  e  $104 \pm 15$  minuti. Più del 95% della dose somministrata è escreto entro le prime 24 ore, e la massima concentrazione urinaria si ha nelle prime due ore seguenti la somministrazione.

L'eliminazione attraverso le feci è trascurabile.

Optiray non è soggetto in modo significativo a metabolismo, deiodazione o biotrasformazione. Lo ioversolo non si lega in modo significativo alle proteine plasmatiche o sieriche ed è quindi dializzabile.

Ioversolo può essere visualizzato nel parenchima renale 30-60 secondi dopo somministrazione in bolo endovenoso.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'opacizzazione dei calici e delle pelvi diviene evidente entro 1-3 min, per divenire ottimale nel giro di 5-15 min.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli ampi studi effettuati per la determinazione della tossicità acuta dimostrano una tollerabilità molto buona dello ioversolo (DL<sub>50</sub> media circa 16 g di iodio/Kg peso corporeo nel ratto per via endovenosa). Nel ratto e nel cane la tollerabilità a seguito di somministrazione intracisternale risulta essere buona come pure nella scimmia a seguito di somministrazione endolombare.



Le sperimentazioni di tossicità subacuta in uno studio sul ratto indicano il carico renale, presente anche nell'uomo, a seguito di somministrazione di un mezzo di contrasto che viene eliminato principalmente per via renale.

Lo ioversolo non si è dimostrato embriotossico, non influenza negativamente la fertilità, e non è dotato di mutagenicità.

Studi sull'animale indicano che ioversolo non attraversa la barriera ematoencefalica né provoca significative lesioni a carico dell'endotelio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo, trometamina cloridrato,  
sodio idrossido e/o acido cloridrico (per portare pH tra 6,0 e 7,4),  
sodio calcio edetato,  
acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**Il prodotto può essere aperto una sola volta. Una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente e non deve essere conservato.**

Eliminare la soluzione rimanente dopo l'uso.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Proteggere dai raggi X. Eliminare la soluzione in caso di scolorimento e in presenza di particolato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Optiray 300 è confezionato in flaconi incolori di vetro di tipo I. I flaconi sono chiusi con tappi in gomma bromobutilica da 32 mm e ghiera in alluminio. Optiray 300 è fornito anche in siringhe preriempite in polipropilene. Il tappo della siringa è in gomma naturale e il pistone è in teflon.

Flacone da 50 ml

Flacone da 100 ml

Flacone da 150 ml

Flacone da 500 ml

10 Siringhe preriempite da 30 ml

10 Siringhe preriempite da 50 ml

10 Siringhe preriempite da 100 ml

20 Siringhe preriempite da 100 ml

10 Siringhe preriempite da 125 ml

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Optiray 300 è fornito in contenitori monodose e in flaconi da 500 ml.

Quando si usano i flaconi di Optiray 500 ml si devono seguire le seguenti precauzioni: i flaconi di Optiray 500 devono essere utilizzati solo con dispositivi per la somministrazione, ad esempio pompe per infusione o iniettori automatici dotati di deflussori, marcati CE e approvati per questo uso. I

flaconi di Optiray 500 ml hanno un tappo in gomma che può essere forato una sola volta. È necessario seguire le istruzioni del produttore per tutti i dispositivi utilizzati per la somministrazione. Eventuali residui di Optiray non utilizzato all'interno dei flaconi da 500 ml al termine della giornata devono essere eliminati.

Siringhe preriempite:

Il medicinale e le parti a contatto con il liquido sono sterili, mentre l'esterno della siringa non è sterile. Le istruzioni per il montaggio e l'ispezione sono riportate sul foglio illustrativo delle siringhe preriempite.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 027674124 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 50 ml)  
AIC n. 027674136 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 100 ml)  
AIC n. 027674148 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 150 ml)  
AIC n. 027674213 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 500 ml)  
AIC n. 027674199 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 30 ml)  
AIC n. 027674201 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 50 ml)  
AIC n. 027674249 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674326 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674252 (Optiray 300 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 125 ml)

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

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 1991  
Data del rinnovo più recente: dicembre 2007.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 04/2023**

## **OPTIRAY 320 mg/ml SOLUZIONE INIETTABILE**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile.

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di soluzione contiene 678 mg di ioversolo (N,N'-bis(2,3-diidrossipropil)-5-[N-(2-idrossietil)-glicolamido]-2,4,6-triiodoiso-ftalamide) equivalenti a 320 mg di iodio.

Osmolalità: 702 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

Viscosità: 9,9 mPas (a 25°C)

Viscosità: 5,8 mPas (a 37°C)

Contenuto di iodio per ml: 320 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio: 0,0245 mg/ml.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Soluzione sterile e apirogena, pronta all'uso per iniezione intravascolare o infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla pallida.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Medicinale solo per uso diagnostico.

Optiray 320 è indicato negli adulti per l'angiografia di tutto il sistema cardiovascolare. Questa include: arteriografia cerebrale, coronarica, periferica, viscerale e renale, aortografia e ventricolografia sinistra.

Optiray 320 è anche indicato negli adulti per la TAC cerebrale contrast-enhanced e total body e in urografia escretoria endovenosa.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La visualizzazione del sistema cardiovascolare si ottiene con qualunque tecnica radiologica comunemente accettata.

#### Posologia

##### ***Adulti***

##### Arteriografia cerebrale

La dose singola abitualmente utilizzata per la visualizzazione delle arterie carotidi e vertebrali è di 2-12 ml e può essere ripetuta in caso di necessità.

L'iniezione nell'arco aortico per la contemporanea visualizzazione dei quattro vasi richiede una dose di 20-50 ml.

La dose totale non dovrebbe superare, in questo esame, i 200 ml.

#### Arteriografia periferica

La dose singola utilizzata per la visualizzazione delle arterie periferiche è usualmente la seguente:

Biforcazione dell'aorta	20-90 ml	(mediamente 60 ml)
Arteria iliaca comune e arteria femorale	10-50 ml	(mediamente 40 ml)
Arteria succlavia e arteria brachiale	15-30 ml	(mediamente 20 ml)

e può essere ripetuta in caso di necessità.

La dose totale non dovrebbe mai superare, per queste indicazioni, i 250 ml.

#### Arteriografia viscerale e renale - Aortografia

Per la visualizzazione dell'aorta e delle varie arterie addominali si impiegano, usualmente, i seguenti dosaggi:

Aorta	10-80 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria celiaca	12-60 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria mesenterica superiore	15-60 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria renale o mesenterica inferiore	6-15 ml	(mediamente 9 ml)

La somministrazione del mezzo di contrasto può essere ripetuta in caso di necessità ma il volume complessivo non deve mai superare i 250 ml.

#### Arteriografia coronarica e ventricolografia

Il volume per singola iniezione è generalmente il seguente:

Arteria coronarica sinistra	2-10 ml	(mediamente 8 ml)
Arteria coronarica destra	1-10 ml	(mediamente 6 ml)
Ventricolo sinistro	30-50 ml	(mediamente 40 ml)

e può essere ripetuta in caso di necessità, anche se la dose complessiva non deve superare i 250 ml.

Quando vengono somministrati a un paziente grandi volumi di mezzi di contrasto, come nella ventricolografia e nell'aortografia, è consigliabile attendere alcuni minuti tra un'iniezione e la successiva, in modo da permettere la risoluzione di eventuali scompensi emodinamici.

#### Tomografia computerizzata

##### *TC cerebrale*

Tumori: Optiray può essere utile per determinare presenza e estensione di alcune neoplasie quali: gliomi, incluse le forme maligne, glioblastomi, astrocitomi, oligodendrogliomi e gangliomi, ependimomi, medulloblastomi, meningiomi, neuromi, pinealomi, adenomi pituitari, craniofaringiomi, germinomi e lesioni metastatiche. Non è stata dimostrata l'utilità del contrast enhancement nello studio dello spazio retrobulbare e in caso di glioma a basso grado o infiltrativo. Nelle lesioni calcificate l'utilità dell'enhancement è meno sicura. A seconda della terapia, l'enhancement della massa tumorale può essere ridotto o annullato. L'opacizzazione del verme inferiore mediante somministrazione di mezzi di contrasto ha causato falsi positivi nella diagnosi in un certo numero di test altrimenti normali. Patologie non neoplastiche: Optiray può essere utile nell'enhancement dell'immagine di lesioni non neoplastiche. Infarti cerebrali recenti possono essere meglio visualizzati con contrast enhancement, mentre in alcuni casi la lesione può essere meno evidente usando mezzi di contrasto.

L'uso di mezzi di contrasto organoiodati migliora il potere discriminativo in circa il 60% degli infarti cerebrali esaminati nel periodo di 1-4 settimane dall'insorgenza dei sintomi.

La localizzazione di infezioni attive può essere facilitata dalla somministrazione di mezzi di contrasto.

Per malformazioni arterovenose e aneurismi è utile il contrast enhancement.

In queste lesioni vascolari, il potenziamento probabilmente dipende dalle concentrazioni di iodio nel pool ematico circolante. Il contrast enhancement viene usato raramente per ematomi ed emorragie intraparenchimali. In caso di coaguli intraparenchimali che non presentano un'espressione clinica obiettiva, la somministrazione di un mezzo di contrasto può essere tuttavia utile per escludere la possibilità di malformazioni arterovenose associate.

##### Dosi e somministrazione

Per gli adulti, la dose abituale è di 50-150 ml.

L'esame può essere eseguito immediatamente dopo l'iniezione endovenosa del mezzo di contrasto.

Normalmente la dose non dovrebbe superare i 150 ml.

### *TC total body*

Optiray può essere utile nell' enhancement dell'immagine TC per diagnosticare lesioni del fegato, pancreas, reni, aorta, mediastino, pelvi, cavità addominale e spazio retroperitoneale.

L'enhancement della TC con Optiray può essere vantaggioso nella diagnosi di alcune lesioni nelle sedi sopracitate con maggiore sicurezza di quanto sia possibile con la TC senza contrast enhancement. In altri casi, il mezzo di contrasto può permettere la visualizzazione di lesioni non rilevate con la TC in bianco (ad esempio estensioni tumorali) o può aiutare a definire lesioni sospettate con TC senza enhancement (ad esempio cisti pancreatiche).

Optiray 320 può essere somministrato in bolo, in infusione rapida o utilizzando entrambe le tecniche.

Per gli adulti, la dose abituale per il bolo è di 25-75 ml; per l'infusione è 50-150 ml.

La dose complessiva non dovrebbe superare i 150 ml.

### Urografia endovenosa

Il dosaggio di Optiray usualmente impiegato negli adulti è di 50-75 ml. Nei casi in cui sia prevedibile una cattiva visualizzazione (ad es. pazienti con funzionalità renale compromessa e pazienti anziani), per ottenere i risultati migliori si possono aumentare le dosi fino a 1,5 – 2,0 ml/kg (massimo 150 ml).

### ***Popolazione pediatrica:***

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 320 nei bambini non sono state stabilite. Il medicinale non deve quindi essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, finché non saranno disponibili ulteriori dati. Per l'angiografia cerebrale, periferica e viscerale e per l'urografia endovenosa, nei bambini è possibile utilizzare Optiray 300 mg/ml.

### Modo di somministrazione

Si raccomanda di riscaldare a temperatura ambiente i mezzi di contrasto iodati da somministrare per via intravascolare prima della loro iniezione. Come con tutti i mezzi di contrasto radiopachi, si deve utilizzare la dose più bassa necessaria per ottenere una visualizzazione adeguata.

Deve essere disponibile un'adeguata apparecchiatura per la rianimazione.

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tireotossicosi conclamata.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Commenti generali

Reazioni gravi o fatali sono state associate alla somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. È estremamente importante essere perfettamente preparati a trattare eventuali reazioni al mezzo di contrasto.

Le procedure diagnostiche devono essere effettuate sotto la direzione di personale abile ed esperto nella particolare procedura da effettuare. Devono sempre essere disponibili un carrello per le emergenze perfettamente equipaggiato o materiale ed attrezzature equivalenti, e personale in grado di riconoscere e trattare reazioni avverse di tutti i tipi. Poiché è noto che effetti secondari gravi possono insorgere a distanza di tempo, il paziente deve essere monitorato e le attrezzature di emergenza e il personale competente devono essere disponibili per almeno 30-60 minuti dopo la somministrazione.

Una preventiva disidratazione è pericolosa e può favorire insufficienza renale acuta in pazienti con gravi vasculopatie, in pazienti diabetici ed in non diabetici predisposti (spesso anziani con disturbi renali preesistenti).

### Ipersensibilità

Il paziente deve anche essere informato che le reazioni allergiche possono svilupparsi fino a diversi giorni dopo la somministrazione; in tal caso, deve essere consultato immediatamente un medico.

Il verificarsi di reazioni idiosincrasiche gravi ha indotto il ricorso a test pre-esame. Tuttavia questi non consentono di prevedere con certezza l'eventualità di reazioni gravi e possono essere di per sé nocivi per il paziente. Si suggerisce che un'accurata indagine anamnestica con particolare riguardo ad allergie e ipersensibilità, prima della somministrazione di qualunque mezzo di contrasto, possa essere più accurata dei test pre-esame per quanto riguarda la previsione di possibili reazioni avverse.

Precedenti allergie non rappresentano una controindicazione assoluta all'uso di un mezzo di contrasto quando si ritiene che una procedura diagnostica sia essenziale, ma si deve prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.3). Devono essere immediatamente disponibili misure appropriate di rianimazione.

Si deve prendere in considerazione la premedicazione con antistaminici e corticosteroidi per evitare o ridurre le reazioni allergiche. Secondo alcune segnalazioni, tale pre-trattamento non impedisce reazioni gravi e potenzialmente mortali ma può ridurre la loro incidenza e gravità.

#### Intolleranza a ioversolo

Ioversolo può causare anafilassi o altre manifestazioni allergiche, come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria e ipotensione. Una maggiore incidenza di queste reazioni è stata osservata in pazienti con precedenti reazioni di intolleranza ad altri mezzi di contrasto o precedenti di asma, allergia o ipersensibilità. In questi pazienti, i benefici devono chiaramente superare i rischi (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

La cicatrice può svilupparsi da 1 ora a diverse settimane dopo la somministrazione del mezzo di contrasto intravascolare. Queste reazioni includono la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La gravità della reazione può aumentare e il tempo di insorgenza può diminuire con la somministrazione ripetuta di un mezzo di contrasto; i farmaci profilattici non possono prevenire o mitigare gravi reazioni avverse cutanee. Evitare di somministrare Ioversol a pazienti con una storia di una grave reazione avversa cutanea a Ioversolo.

Manifestazioni precoci o tardive di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se sono presenti questi segni o sintomi, il paziente deve essere valutato immediatamente.

#### Disturbi della coagulazione

È stato dimostrato che l'effetto anticoagulante dei mezzi di contrasto non ionici per radiologia è inferiore, in vitro, a quello degli agenti ionici tradizionali a concentrazioni comparabili. Risultati simili sono stati riscontrati in alcuni studi in vivo. Per questo motivo, è consigliato l'impiego di tecniche angiografiche meticolose, ad esempio lavare frequentemente i cateteri angiografici standard ed evitare il contatto prolungato del sangue con il mezzo di contrasto in siringhe e cateteri.

#### Disturbi della tiroide

Casi di tempesta tiroidea in seguito all'uso intravascolare di agenti iodati radiopachi in pazienti con ipertiroidismo o con un nodulo tiroideo autonomo, suggeriscono che si debba valutare il rischio aggiuntivo in tali pazienti prima dell'uso di qualsiasi mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

#### Malattie cardiovascolari

Nelle angiografie si deve tener presente la possibilità di rimuovere placche, di danneggiare o perforare le pareti vasali durante la manipolazione del catetere e l'iniezione del mezzo di contrasto. Per verificare l'esatto posizionamento del catetere si consiglia di ricorrere ad iniezioni di prova.

L'angiografia dovrebbe essere evitata per quanto possibile in pazienti con omocistinuria a causa del maggiore rischio di trombosi ed embolia.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per molte ore dopo l'esame diagnostico allo scopo di evidenziare eventuali disturbi emodinamici tardivi che possono essere associati a transitori aumenti del carico osmotico circolante.

#### Disturbi tromboemolitici

Nei pazienti con aterosclerosi avanzata, ipertensione grave, scompenso cardiaco, senilità, precedenti trombosi cerebrali o embolie, si deve prestare particolare attenzione. Possono verificarsi più spesso reazioni cardiovascolari come bradicardia, aumento o abbassamento della pressione arteriosa.

#### Disturbi del sistema nervoso centrale

Eventi neurologici gravi sono stati osservati in seguito a iniezione diretta nelle arterie cerebrali o nei vasi che afferiscono al midollo spinale o durante l'angiocardiografia, a causa del riempimento involontario delle carotidi. Non è stata stabilita una relazione causa-effetto con il mezzo di contrasto in quanto le condizioni preesistenti del paziente e le tecniche procedurali rappresentano di per sé fattori causali.

Con l'uso di ioversolo è stata segnalata encefalopatia (vedere paragrafo 4.8). L'encefalopatia da mezzo di contrasto può manifestarsi con sintomi e segni di disfunzione neurologica come cefalea, disturbo visivo, cecità corticale, confusione, crisi convulsive, perdita di coordinazione, emiparesi, afasia, incoscienza, coma ed edema cerebrale. I sintomi si verificano di solito entro pochi minuti o poche ore dalla somministrazione di ioversolo, e generalmente si risolvono in pochi giorni.

I fattori che aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica faciliteranno il trasferimento dei mezzi di contrasto al tessuto cerebrale e possono portare a possibili reazioni a carico del sistema nervoso centrale, come ad esempio encefalopatia.

In caso di sospetta encefalopatia da mezzo di contrasto, deve essere avviata un'adeguata gestione medica e ioversolo non deve essere risomministrato.

#### Insufficienza renale

Le combinazioni con farmaci nefrotossici dovrebbero essere evitate. Se questo non può essere evitato, il monitoraggio di laboratorio della funzione renale deve essere intensificato. Si deve prestare attenzione nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa, patologia combinata epato-renale, diabete mellito, anemia falciforme omozigote, mieloma multiplo o altre paraproteinemie come quella di Waldenström) e anuria, in particolare quando vengono somministrate dosi elevate. In questi pazienti possono verificarsi effetti renali gravi, tra cui insufficienza renale acuta.

Sebbene non sia stato dimostrato che il mezzo di contrasto e la disidratazione possano essere separatamente la causa di insufficienza renale, si è supposto che la combinazione dei due possa esserne la causa. Il rischio in pazienti con funzione renale compromessa non rappresenta una controindicazione all'esame: sono però richieste precauzioni speciali, tra cui mantenimento della normale idratazione e stretto monitoraggio. Un'idratazione efficace prima della somministrazione di ioversolo è essenziale e può ridurre il rischio di lesioni renali.

La disidratazione preparatoria è pericolosa e può contribuire all'insufficienza renale acuta.

Una non adeguata idratazione può contribuire all'insufficienza renale acuta in pazienti con vasculopatie gravi, pazienti diabetici e pazienti non diabetici predisposti (in particolare gli anziani con disturbi renali preesistenti). I pazienti devono essere adeguatamente idratati prima e dopo la somministrazione di Optiray.

#### Feocromocitoma

La somministrazione ioversolo a pazienti con feocromocitoma noto o sospetto deve essere eseguita con cautela. Se il medico ritiene che i benefici possibili di tali procedure superino i rischi considerati, la procedura può essere effettuata; la quantità di mezzo radiopaco iniettato, però, deve essere mantenuta al minimo assoluto. È consigliabile la premedicazione con  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccanti quando il mezzo di contrasto viene somministrato per via intravascolare a causa del rischio di crisi ipertensiva. La pressione arteriosa deve essere monitorata durante tutta la procedura e devono essere disponibili misure per il trattamento di una crisi ipertensiva.

#### Anemia falciforme omozigote

In pazienti con anemia falciforme omozigote, agenti iperosmolari come i mezzi di contrasto radiologici possono influenzare la falcizzazione degli eritrociti. È quindi necessario prendere attentamente in considerazione la somministrazione intra-arteriosa di tali agenti a pazienti con anemia falciforme omozigote.

È stato dimostrato che l'effetto anticoagulante dei mezzi di contrasto non ionici per radiologia è inferiore, in vitro, a quello degli agenti ionici tradizionali a concentrazioni comparabili. Risultati simili sono stati riscontrati in alcuni studi in vivo. Per questo motivo, è consigliato l'impiego di tecniche angiografiche meticolose, ad esempio lavare frequentemente i cateteri angiografici standard ed evitare il contatto prolungato del sangue con il mezzo di contrasto in siringhe e cateteri.

Eventi neurologici gravi sono stati osservati in seguito a iniezione diretta nelle arterie cerebrali o nei vasi che afferiscono al midollo spinale o durante l'angiocardiografia, a causa del riempimento involontario delle carotidi. Non è stata stabilita una relazione causa-effetto con il mezzo di contrasto in quanto le condizioni preesistenti del paziente e le tecniche procedurali rappresentano di per sé fattori causali.

#### Stravaso

Ioversolo deve essere iniettato con cautela per impedire una somministrazione perivascolare. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con malattie arteriose o venose gravi. Uno stravaso significativo di ioversolo può tuttavia verificarsi soprattutto con l'uso di iniettori automatici. Generalmente esso viene tollerato senza sostanziali lesioni ai tessuti applicando un trattamento conservativo. Danni gravi ai tessuti (ad es. ulcerazione) sono tuttavia stati segnalati in casi isolati, che hanno richiesto un trattamento chirurgico.

#### Paziente anestetizzato

In pazienti selezionati sottoposti a particolari esami diagnostici può essere indicata l'anestesia generale; tuttavia in questi casi si è notata una maggiore incidenza di reazioni avverse, correlabili all'impossibilità del paziente di identificare sintomi sfavorevoli o all'effetto ipotensivo dell'anestesia che può prolungare il tempo di circolo e di permanenza del mezzo di contrasto nell'organismo.

#### Angiografia periferica

Vi deve essere pulsazione nell'arteria in cui il mezzo di contrasto radiologico sarà iniettato. Nei pazienti con tromboangiite obliterante o infezioni ascendenti associate a ischemia grave, l'angiografia deve essere praticata, se indispensabile, con la massima cautela.

#### Arteriografia coronarica e ventricolografia sinistra

È fondamentale che l'esame sia effettuato da personale specializzato con accesso a elettrocardiografi e adeguata attrezzatura per rianimazione e cardioversione. Durante tutto l'esame devono essere monitorati regolarmente l'elettrocardiogramma e i parametri vitali.

#### Popolazione pediatrica

L'ipotiroidismo o la soppressione tiroidea transitoria possono essere osservati dopo l'esposizione ai mezzi di contrasto iodinati.

Questa reazione avversa deve essere osservata anche nei neonati le cui madri hanno ricevuto un mezzo di contrasto iodato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'incidenza dell'ipotiroidismo in pazienti di età inferiore ai 3 anni esposti a mezzi di contrasto iodati varia tra l'1% e il 15% a seconda dell'età dei soggetti e della dose del mezzo di contrasto iodato.

Età più giovane, peso alla nascita molto basso, prematurità, e la presenza di altre condizioni, come, l'ammissione alle unità di terapia intensiva neonatale o pediatrica, e le condizioni cardiache sono associati con un aumento del rischio.

I pazienti pediatrici con condizioni cardiache possono essere i più a rischio dato che spesso richiedono alte dosi di contrasto durante le procedure cardiache invasive, come la cateterizzazione e la tomografia computerizzata (TC).



Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti pediatrici sotto i 3 anni di età, perché un episodio di ipotiroidismo durante la prima vita può essere dannoso per lo sviluppo motorio, dell'udito e cognitivo e può richiedere tiroxina transitoria (T4) terapia sostitutiva.

La funzione tiroidea deve essere valutata in tutti i pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni entro 3 settimane dall'esposizione ai mezzi di contrasto iodati, specialmente nei neonati prematuri. Se viene rilevato l'ipotiroidismo, la funzione tiroidea deve essere monitorata in modo appropriato anche quando viene somministrato un trattamento sostitutivo. È raccomandato il monitoraggio della funzione tiroidea (in genere TSH e T4) nei neonati almeno 7-10 giorni ed 1 mese dopo l'esposizione a Optiray, in particolare nei neonati pretermine, poiché l'esposizione ad un mezzo di contrasto iodato può causare ipotiroidismo transitorio. La funzionalità tiroidea deve inoltre essere controllata nei neonati, particolarmente nei prematuri, durante le prime settimane di vita, qualora siano stati somministrati mezzi di contrasto iodati alla madre durante la gravidanza.

#### Interfaccia con prove di laboratorio

Ioversolo può ridurre la capacità di assorbimento dello iodio da parte della tiroide. Per questo motivo, i risultati degli studi di assorbimento del PBI (iodio legato alle proteine) e dello iodio radioattivo, che dipendono dalla stima dello iodio, non riflettono accuratamente la funzione tiroidea per 16 giorni dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. I test di funzione tiroidea che non dipendono dalle stime dello iodio, ad esempio i saggi di assorbimento su resina del T3 o della tiroxina totale o libera (T4), non sono tuttavia influenzati.

#### **Avvertenze speciali**

L'impiego dei mezzi di contrasto deve essere limitato a quei casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in rapporto alla situazione clinica del soggetto.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Le seguenti interazioni sono state segnalate in seguito a somministrazione di altri mezzi di contrasto iodati. Si ritiene generalmente che esse siano attribuibili a questa classe di mezzi di contrasto.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### Metformina

È stata riscontrata acidosi lattica in pazienti con ridotta funzionalità renale che assumevano metformina al momento di un esame radiologico che prevedeva la somministrazione parenterale di mezzi di contrasto iodati. In base al livello di insufficienza renale, nei pazienti diabetici bisogna considerare l'interruzione dell'assunzione di metformina da 48 ore prima fino al momento dell'esame. L'uso di metformina non deve essere ripreso per 48 ore dopo l'iniezione e deve essere riavviato solo se funzione renale/creatinina sierica rimangono all'interno dell'intervallo normale o ritornano al valore basale.

#### Interleuchina

La letteratura riporta che i pazienti trattati con interleuchina possano sviluppare un tasso più elevato di reazioni avverse come descritto nel paragrafo 4.8. Il motivo non è ancora stato chiarito. Secondo la letteratura, dopo la somministrazione di interleuchina è stato osservato un aumento di tali reazioni o la loro comparsa ritardata entro un periodo di 2 settimane.

#### Diuretici

In caso di disidratazione indotta da diuretici, i pazienti sono ad aumentato rischio di insufficienza renale acuta, quando si utilizzano mezzi di contrasto iodati. Un attento monitoraggio è necessario per garantire un'adeguata idratazione prima della somministrazione di ioversolo. Si deve usare la dose minima necessaria di ioversolo compatibile con un risultato diagnostico.

#### Vasopressori

L'iniezione arteriosa di un mezzo di contrasto per radiologia non deve mai essere effettuata dopo la somministrazione di vasopressori, in quanto essi potenziano fortemente gli effetti neurologici.

#### Agenti per colecistografia per via orale

Casi di tossicità renale sono stati segnalati in singoli pazienti con disfunzioni epatiche a cui erano stati somministrati agenti per colecistografia seguiti da mezzi di contrasto endovascolari. La somministrazione di qualunque mezzo di contrasto intravascolare per radiologia deve quindi essere rinviata in pazienti che hanno recentemente assunto un agente di contrasto per colecistografia.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e controllati su donne in stato di gravidanza.

Non è noto se lo ioversolo attraversi la barriera placentare o raggiunga i tessuti fetali. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, attraversano la barriera placentare umana e sembrano raggiungere i tessuti fetali con meccanismo passivo.

Poiché gli studi di teratogenesi sull'animale non sempre sono predittivi per l'uomo, si deve prestare cautela quando si prescrive questo prodotto a donne in stato di gravidanza. Gli esami radiologici durante la gravidanza possono implicare un rischio potenziale, per cui è necessario valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio. Se è disponibile un'alternativa migliore e più sicura, si deve evitare un esame radiologico che preveda l'utilizzo di raggi X e mezzo di contrasto.

Ioversolo contiene iodio che può indurre distiroidismo fetale se l'esame avviene dopo più di 14 settimane di amenorrea. La funzione tiroidea dei neonati deve essere attentamente monitorata durante la prima settimana di vita se il contrasto iodato è stato somministrato alla madre durante la gravidanza. Si raccomanda di monitorare nuovamente la funzione tiroidea a 2 settimane di età.

#### Allattamento

Non è noto se ioversolo sia escreto nel latte materno umano. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, sono escreti immutati nel latte materno in un quantitativo pari a circa l'1% della dose somministrata.

Sebbene non siano state evidenziati effetti indesiderati nei lattanti, si deve prestare attenzione quando si somministrano mezzi di contrasto radiologici intravascolari a donne che allattano a causa di possibili eventi avversi e si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive al trattamento con agente di contrasto iodato.

#### Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità negli esseri umani. Non sono tuttavia disponibili studi clinici adeguati e controllati sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di ioversolo, ma, a causa dei rischi di reazioni precoci e poiché possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione.

### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è definita nel modo seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

## a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse associate all'impiego di Optiray sono generalmente indipendenti dalla dose somministrata. Nella maggior parte dei casi esse sono di intensità da lieve a moderata e di breve durata e si risolvono spontaneamente (senza trattamento). Tuttavia, anche reazioni avverse lievi possono rappresentare la prima indicazione di una reazione grave e generalizzata che si verifica raramente dopo somministrazione di un mezzo di contrasto iodato. Tali reazioni gravi possono essere potenzialmente mortali e fatali e solitamente coinvolgono il sistema cardiovascolare. Molte reazioni avverse a Optiray si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione ma reazioni di ipersensibilità correlate al mezzo di contrasto possono avere luogo con un ritardo di alcune ore o persino di diversi giorni.

## b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Studi clinici hanno mostrato nel 10-50% dei pazienti lievi disturbi, come sensazione di caldo o freddo, dolore durante l'iniezione e/o alterazione transitoria del gusto. In un ampio studio post-commercializzazione, altri effetti collaterali si sono verificati nell'1,1% dei pazienti, i più frequenti erano nausea (0,4%), reazioni cutanee come orticaria o eritema (0,3%) e vomito (0,1%). Tutti gli altri effetti si sono verificati in meno dello 0,1% dei pazienti.

Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte dopo la somministrazione Optiray da studi clinici e l'esperienza post-mercato, comprese le indagini post-vendita.

### Infezioni e infestazioni:

Raro rinite

### Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro reazione anafilattoide (ipersensibilità)  
Non nota shock anafilattico

### Patologie endocrine:

Non nota Ipotiroidismo\*

### Disturbi psichiatrici:

Molto raro stato confusionale, agitazione, ansia

### Patologie del sistema nervoso:

Non comune vertigini  
Raro Disgeusia, mal di testa, parestesia sincope, tremori  
Molto raro perdita di coscienza, paralisi, disturbi del linguaggio, sonnolenza, stupore, afasia, disfagia, ipoestesia  
Non nota convulsioni, encefalopatia da mezzo di contrasto, amnesia, discinesia

### Patologie dell'occhio:

Raro visione offuscata, gonfiore degli occhi, edema periorbitale  
Molto raro congiuntivite allergica (inclusa irritazione oculare, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, edema congiuntiva).  
Non nota cecità transitoria

### Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro vertigini  
Molto raro tinnito

### Patologie cardiache:

Raro tachicardia

Molto raro	blocco cardiaco, aritmia, angina pectoris, bradicardia, fibrillazione atriale, elettrocardiogramma anormale,
Non nota	arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, spasmo dell'arteria coronaria, extrasistole, palpitazioni

#### **Patologie vascolari:**

Non comuni	aumento della pressione sanguigna
Raro	ipotensione, vampate
Molto raro	disturbi cerebrovascolari, flebite, ipertensione, vasodilatazione
Non nota	shock, trombosi, vasospasmo, cianosi, pallore

#### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Non comuni	starnuti
Raro	edema laringeo, spasmo laringeo, dispnea. ostruzione della laringe (inclusi difficoltà respiratoria, stridore), congestione nasale, tosse, irritazione della gola
Molto raro	edema polmonare, faringite, ipossia
Non nota	arresto respiratorio, asma, broncospasmo, disfonia

#### **Patologie gastrointestinali:**

Comune	nausea
Non comune	vomito
Raro	secchezza delle fauci
Molto raro	scialoadenite, dolore addominale, edema della lingua, disfagia, ipersalivazione
Non nota	diarrea

#### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Non comune	orticaria, eritema, prurito
Raro	eruzione cutanea
Molto raro	angioedema, iperidrosi (inclusi sudori freddi)
Non nota	necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (TEN) polimorfo, pallore

#### **Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso:**

Molto raro	spasmi muscolari
------------	------------------

#### **Patologie renali e urinarie:**

Raro	urgenza della minzione
Molto raro	insufficienza renale acuta, funzione renale anormale, incontinenza, ematuria, diminuzione della clearance renale della creatinina, aumento dell'urea nel sangue
Non nota	anuria, disuria

#### **Malattie congenite, familiari e genetiche:**

Non nota	ipotiroidismo congenito
----------	-------------------------

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Molto comune	sensazione di calore
Comune	dolore

Raro	edema facciale, edema faringeo, sensazione di freddo, tremore, brividi
Molto raro	dolore toracico, reazioni in sede di iniezione (inclusi dolore, eritema ed emorragia fino a necrosi soprattutto dopo stravasato), malessere, condizioni di astenia, fiacchezza, sensazione di anormalità, edema, trepore
Non nota	piressia

### c. Descrizione di alcune reazioni avverse

Le reazioni avverse possono essere classificate nel modo seguente:

- Le reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattoidi sono generalmente di intensità da lieve a moderata, con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, orticaria e rinite. Possono tuttavia verificarsi anche reazioni gravi. Le reazioni anafilattiche gravi generalmente sono a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio. Queste possono essere potenzialmente mortali e includono shock anafilattico, arresto cardiaco e respiratorio, laringospasmo, angioedema (come edema laringeo), ostruzione laringea (inclusi oppressione alla gola, stridore), o edema polmonare. Sono stati segnalati casi fatali. I pazienti con precedenti reazioni allergiche presentano un rischio maggiore di sviluppare una reazione di ipersensibilità. Altri tipi di reazioni di tipo 1 (immediate) includono sintomi come nausea e vomito, eruzioni cutanee, dispnea, gonfiore degli occhi, edema periorbitale, congiuntivite allergica, rinite, congestione nasale, tosse, irritazione della gola, parestesia o ipotensione.
- Reazioni vasovagali, come vertigini o sincope, che possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- Effetti collaterali cardiaci durante la cateterizzazione cardiaca, come angina pectoris, alterazioni dell'ECG, aritmie cardiache, disturbi della conduttività, spasmi coronarici e trombosi. Queste reazioni sono molto rare e possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- Reazioni nefrotossiche in pazienti con danno renale preesistente o vasopatia renale, ad esempio riduzione della funzione renale con aumento della creatinina. Queste reazioni avverse nella maggior parte dei casi sono transitorie. In casi singoli, è stata osservata insufficienza renale acuta.
- Reazioni neurotossiche dopo iniezione intra-arteriosa del mezzo di contrasto, quali disturbi visivi, disorientamento, paralisi, convulsioni o crisi. Questi sintomi sono generalmente transitori e si risolvono spontaneamente entro alcune ore o giorni. I pazienti con danni preesistenti della barriera ematoencefalica presentano rischi maggiori di sviluppare reazioni neurotossiche.
- Reazioni locali in sede di iniezione possono verificarsi in casi molto rari e includono eruzione cutanea, gonfiore, infiammazione ed edema. Queste reazioni nella maggior parte dei casi si verificano probabilmente a causa dello stravasato del mezzo di contrasto. Stravasi estesi possono richiedere un trattamento chirurgico.
- Lo stravasato può causare reazioni tissutali gravi, tra cui vescicolazione ed esfoliazione cutanea, la cui estensione dipende dalla quantità e dalla concentrazione della soluzione di mezzo di contrasto nei tessuti.

### d. Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 320 nei bambini non sono state stabilite. Il medicinale non deve quindi essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, finché non saranno disponibili ulteriori dati (vedere paragrafo 4.2 Posologia).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come con tutti i mezzi di contrasto iodati per radiologia, sovradosaggi di Optiray sono potenzialmente fatali e possono coinvolgere il sistema respiratorio e cardiovascolare. Il trattamento deve essere sintomatico. Per rimuovere Optiray dal sangue si può utilizzare la dialisi.

I valori di DL<sub>50</sub> endovenosa dello ioversolo negli animali sono 17 g I/Kg nei topi e 15 g I/Kg nei ratti.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici, a bassa osmolarità.

Codice ATC: V08AB07.

Optiray 320 è un mezzo di contrasto radiologico non ionico. L'iniezione intravascolare di Optiray opacizza i vasi in cui il mezzo di contrasto transita, permettendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne fino a quando non si verifica una significativa emodiluizione.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di Optiray, insieme alle sue proprietà idrofile e al bassissimo legame con le proteine sieriche e plasmatiche, indicano che Optiray è distribuito all'interno del volume del liquido extracellulare ed è eliminato rapidamente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare. L'emivita media ( $\pm$  ES) dopo somministrazioni di 50 ml e 150 ml è rispettivamente di  $113 \pm 8,4$  e  $104 \pm 15$  minuti. Più del 95% della dose somministrata è escreto entro le prime 24 ore, e la massima concentrazione urinaria si ha nelle prime due ore seguenti la somministrazione.

L'eliminazione attraverso le feci è trascurabile.

Optiray non è soggetto in modo significativo a metabolismo, deiodazione o biotrasformazione. Lo ioversolo non si lega in modo significativo alle proteine plasmatiche o sieriche ed è quindi dializzabile.

Ioversolo può essere visualizzato nel parenchima renale 30-60 secondi dopo somministrazione in bolo endovenoso.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'opacizzazione dei calici e delle pelvi diviene evidente entro 1-3 min, per divenire ottimale nel giro di 5-15 min.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli ampi studi effettuati per la determinazione della tossicità acuta dimostrano una tollerabilità molto buona dello ioversolo (DL<sub>50</sub> media circa 16 g di iodio/Kg peso corporeo nel ratto per via endovenosa).

Nel ratto e nel cane la tollerabilità a seguito di somministrazione intracisternale risulta essere buona come pure nella scimmia a seguito di somministrazione endolombare.

Le sperimentazioni di tossicità subacuta in uno studio sul ratto indicano il carico renale, presente anche nell'uomo, a seguito di somministrazione di un mezzo di contrasto che viene eliminato principalmente per via renale.

Lo ioversolo non si è dimostrato embriotossico, non influenza negativamente la fertilità, e non è dotato di mutagenicità.

Studi sull'animale indicano che ioversolo non attraversa la barriera ematoencefalica nè provoca significative lesioni a carico dell'endotelio.

### **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

#### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo, trometamolo cloridrato,  
sodio idrossido e/o acido cloridrico (per portare il pH tra 6,0 e 7,4),  
sodio calcio edetato,  
acqua per preparazioni iniettabili.

## 6.2 Incompatibilità

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

**Il prodotto può essere aperto una sola volta. Una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente e non deve essere conservato.**

Eliminare la soluzione rimanente dopo l'uso.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Proteggere dai raggi X.

Eliminare la soluzione in caso di scolorimento e in presenza di particolato.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Optiray 320 è confezionato in flaconi incolori di vetro di tipo I. I flaconi sono chiusi con tappi in gomma bromobutilica da 20 o da 32 mm e ghiere in alluminio. Optiray 320 è fornito anche in siringhe preriempite in polipropilene. Il tappo della siringa è in gomma naturale e il pistone è in teflon.

Flacone da 20 ml

Flacone da 30 ml

Flacone da 50 ml

Flacone da 100 ml

Flacone da 150 ml

Flacone da 200 ml

Flacone da 500 ml

10 Siringhe preriempite da 50 ml

10 Siringhe preriempite da 100 ml

20 Siringhe preriempite da 100 ml

10 Siringhe preriempite da 125 ml

20 Siringhe preriempite da 125 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Optiray 320 è fornito in contenitori monodose e in flaconi da 500 ml.

Quando si usano i flaconi di Optiray 500 ml si devono seguire le seguenti precauzioni: i flaconi di Optiray 500 devono essere utilizzati solo con dispositivi per la somministrazione, ad esempio pompe per infusione o iniettori automatici dotati di deflussori, marcati CE e approvati per questo uso. I flaconi di Optiray 500 ml hanno un tappo in gomma che può essere forato una sola volta. È necessario seguire le istruzioni del produttore per tutti i dispositivi utilizzati per la somministrazione. Eventuali residui di Optiray non utilizzato all'interno dei flaconi da 500 ml al termine della giornata devono essere eliminati.

Siringhe preriempite:

Il medicinale e le parti a contatto con il liquido sono sterili, mentre l'esterno della siringa non è sterile. Le istruzioni per il montaggio e l'ispezione sono riportate sul foglio illustrativo delle siringhe preriempite.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francia

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 027674011 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 20 ml)  
AIC n. 027674023 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 30 ml)  
AIC n. 027674035 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 50 ml)  
AIC n. 027674047 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 100 ml)  
AIC n. 027674050 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 150 ml)  
AIC n. 027674062 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 200 ml)  
AIC n. 027674225 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 500 ml)  
AIC n. 027674264 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 50 ml)  
AIC n. 027674276 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674338 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674288 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 125 ml)  
AIC n. 027674340 (Optiray 320 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 125 ml)

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

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 1991  
Data del rinnovo più recente: dicembre 2007.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 04/2023

### OPTIRAY 350 mg/ml SOLUZIONE INIETTABILE

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 741 mg di ioversolo: (N,N'-bis(2,3-diidrossipropil)-5-[N-(2-idrossietil)-glicolamido]-2,4,6-triiodoiso-ftalamide) equivalenti a 350 mg di iodio.

Osmolalità: 792 mOsm/kg H<sub>2</sub>O  
Viscosità: 14,3 mPas (a 25°C)  
Viscosità: 9,0 mPas (a 37°C)



Contenuto di iodio per ml: 350 mg

Eccipienti con effetto noto:

Sodio: 0,0245 mg/ml

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione sterile e apirogena, pronta all'uso per iniezione intravascolare o infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a gialla pallida.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Optiray 350 mg/ml è indicato negli adulti per l'arteriografia coronarica e la ventricolografia sinistra; è anche indicato per: TC total body, urografia escretoria endovenosa, angiografia digitale sottrattiva endovenosa e venografia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La visualizzazione del sistema cardiovascolare si ottiene con qualunque tecnica radiologica comunemente accettata.

##### Posologia

##### **Adulti:**

##### Arteriografia viscerale e renale - Aortografia

Per la visualizzazione dell'aorta e delle varie arterie addominali si impiegano, usualmente, i seguenti dosaggi:

Aorta	10-80 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria celiaca	12-60 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria mesenterica superiore	15-60 ml	(mediamente 45 ml)
Arteria renale o mesenterica inferiore	6-15 ml.	(mediamente 9 ml)

La somministrazione del mezzo di contrasto può essere ripetuta in caso di necessità ma il volume complessivo non deve mai superare i 250 ml.

##### Arteriografia coronarica e ventricolografia

Il volume per singola iniezione è generalmente il seguente:

Arteria coronarica sinistra	2-10 ml (mediamente 8 ml)
Arteria coronarica destra	1-10 ml (mediamente 6 ml)
Ventricolo sinistro	30-50 ml (mediamente 40 ml)

e può essere ripetuta in caso di necessità, anche se la dose complessiva non deve superare i 250 ml.

Quando vengono somministrati a un paziente grandi volumi di mezzi di contrasto, come nella ventricolografia e nell'aortografia, è consigliabile attendere alcuni minuti tra un'iniezione e la successiva, in modo da permettere la risoluzione di eventuali scompensi emodinamici.

##### Flebografia

La dose abituale ammonta a 50-100 ml per ciascuna estremità, anche se in alcuni casi sono indicate dosi maggiori o minori. La dose totale non dovrebbe comunque superare i 250 ml.

Subito dopo l'esame è consigliabile praticare un lavaggio del sistema venoso con soluzione fisiologica salina o destrosio al 5%. Inoltre, il massaggio e il sollevamento degli arti favoriscono l'eliminazione del mezzo di contrasto.

### Tomografia computerizzata

#### *TC total body*

Optiray può essere utile nell' enhancement dell'immagine TC per diagnosticare lesioni del fegato, pancreas, reni, aorta, mediastino, pelvi, cavità addominale e spazio retroperitoneale.

L'enhancement della TC con Optiray può essere vantaggioso nella diagnosi di alcune lesioni nelle sedi sopracitate con maggiore sicurezza di quanto sia possibile con la TC senza contrast enhancement. In altri casi, il mezzo di contrasto può permettere la visualizzazione di lesioni non rilevate con la semplice TC in bianco (ad esempio estensioni tumorali) o può aiutare a definire lesioni sospettate con TC senza enhancement (ad esempio cisti pancreatiche).

Dosi e somministrazione: Optiray 350 può essere somministrato in bolo, in infusione rapida o utilizzando entrambe le tecniche.

Per gli adulti, la dose abituale per il bolo è di 25-75 ml; per l'infusione è 50-150 ml.

La dose complessiva non dovrebbe superare i 150 ml.

#### Angiografia digitale sottrattiva endovenosa (IV-DSA)

L'IV-DSA è indicata solitamente negli esami: cardiaci, incluso il controllo di by-pass coronarici; delle arterie polmonari; delle arterie associate alla circolazione brachiocefalica; dell'arco aortico; delle arterie iliache; delle arterie delle estremità.

Optiray 350 può essere iniettato centralmente, nella vena cava sia superiore sia inferiore o nell'atrio destro, oppure perifericamente in una vena del braccio adatta.

Per le iniezioni centrali, i cateteri possono essere introdotti sia dalla fossa cubitale anteriore o nella vena basilica o cefalica, sia dalla gamba nella vena femorale e fatti avanzare fino al segmento distale della vena cava corrispondente.

Nel caso di iniezioni periferiche, il catetere viene introdotto dalla fossa cubitale anteriore in una vena del braccio di dimensioni adatte. Per ridurre la possibilità di stravasi durante le iniezioni periferiche, si dovrebbe utilizzare un catetere lungo circa 20 cm.

A seconda della zona da visualizzare, la dose usuale per singola iniezione è di 30-50 ml, che può essere ripetuta in caso di necessità. La dose complessiva non dovrebbe superare i 250 ml.

La velocità di iniezione deve essere regolata in base alla posizione del catetere e alla dimensione della vena.

Generalmente, per le iniezioni centrali si consiglia una velocità di 10-30 ml/sec; per le iniezioni periferiche di 12-20 ml/sec.

Poiché il mezzo di contrasto iniettato può permanere nella vena del braccio per un periodo piuttosto lungo, si consigliano lavaggi della vena subito dopo l'iniezione, con appropriati volumi (20-25 ml) di soluzione fisiologica salina o di destrosio al 5% in acqua.

#### Urografia endovenosa

Il dosaggio usualmente impiegato negli adulti è di 50-75 ml. Nei casi in cui sia prevedibile una cattiva visualizzazione (ad es. pazienti con funzione renale compromessa e pazienti anziani), per ottenere risultati migliori si possono aumentare le dosi fino a 1,4 ml/kg (massimo 140 ml).

#### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 350 nei bambini non sono state stabilite. Il medicinale non deve quindi essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, finché non saranno disponibili ulteriori dati. Per l'angiografia cerebrale, periferica e viscerale e per l'urografia endovenosa, nei bambini è possibile utilizzare Optiray 300 mg/ml.

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di riscaldare a temperatura ambiente i mezzi di contrasto iodati da somministrare per via intravascolare prima della loro iniezione. Come con tutti i mezzi di contrasto radiopachi, si deve utilizzare la dose più bassa necessaria per ottenere una visualizzazione adeguata.

Deve essere disponibile un'adeguata apparecchiatura per la rianimazione.

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Tireotossicosi conclamata.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Commenti generali

Reazioni gravi o fatali sono state associate alla somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. È estremamente importante essere perfettamente preparati a trattare eventuali reazioni al mezzo di contrasto.

Le procedure diagnostiche devono essere effettuate sotto la direzione di personale abile ed esperto nella particolare procedura da effettuare. Devono sempre essere disponibili un carrello per le emergenze perfettamente equipaggiato o materiale ed attrezzature equivalenti, e personale in grado di riconoscere e trattare reazioni avverse di tutti i tipi. Poiché è noto che effetti secondari gravi possono insorgere a distanza di tempo, il paziente deve essere monitorato e le attrezzature di emergenza e il personale competente devono essere disponibili per almeno 30-60 minuti dopo la somministrazione.

#### Ipersensibilità

Il paziente deve anche essere informato che le reazioni allergiche possono svilupparsi fino a diversi giorni dopo la somministrazione; in tal caso, deve essere consultato immediatamente un medico.

Il verificarsi di reazioni idiosincrasiche gravi ha indotto il ricorso a test pre-esame. Tuttavia questi non consentono di prevedere con certezza l'eventualità di reazioni gravi e possono essere di per sé nocivi per il paziente. Si suggerisce che un'accurata indagine anamnestica con particolare riguardo ad allergie e ipersensibilità, prima della somministrazione di qualunque mezzo di contrasto, possa essere più accurata dei test pre-esame per quanto riguarda la previsione di possibili reazioni avverse.

Precedenti allergie non rappresentano una controindicazione assoluta all'uso di un mezzo di contrasto quando si ritiene che una procedura diagnostica sia essenziale, ma si deve prestare particolare attenzione (vedere paragrafo 4.3). Devono essere immediatamente disponibili misure appropriate di rianimazione.

Si deve prendere in considerazione la premedicazione con antistaminici e corticosteroidi per evitare o ridurre le reazioni allergiche. Secondo alcune segnalazioni, tale pre-trattamento non impedisce reazioni gravi e potenzialmente mortali ma può ridurre la loro incidenza e gravità.

#### Intolleranza a Ioversolo

Ioversolo può causare anafilassi o altre manifestazioni allergiche, come nausea, vomito, dispnea, eritema, orticaria e ipotensione. Una maggiore incidenza di queste reazioni è stata osservata in pazienti con precedenti reazioni di intolleranza ad altri mezzi di contrasto o precedenti di asma, allergia o ipersensibilità. In questi pazienti, i benefici devono chiaramente superare i rischi (vedere paragrafo 4.3).

#### Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR)

La cicatrice può svilupparsi da 1 ora a diverse settimane dopo la somministrazione del mezzo di contrasto intravascolare. Queste reazioni includono la sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). La gravità della reazione può aumentare e il tempo di insorgenza può diminuire con la somministrazione ripetuta di un mezzo di contrasto; i farmaci profilattici non possono prevenire o mitigare gravi reazioni avverse cutanee. Evitare di somministrare Ioversol a pazienti con una storia di una grave reazione avversa cutanea a Ioversolo.

Manifestazioni precoci o tardive di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'eruzione cutanea non è evidente. Se sono presenti questi segni o sintomi, il paziente deve essere valutato immediatamente.

#### Disturbi della coagulazione

È stato dimostrato che l'effetto anticoagulante dei mezzi di contrasto non ionici per radiologia è inferiore, in vitro, a quello degli agenti ionici tradizionali a concentrazioni comparabili. Risultati simili sono stati riscontrati in alcuni studi in vivo. Per questo motivo, è consigliato l'impiego di tecniche angiografiche meticolose, ad esempio lavare frequentemente i cateteri angiografici standard ed evitare il contatto prolungato del sangue con il mezzo di contrasto in siringhe e cateteri.

#### Disturbi della tiroide

Casi di tempesta tiroidea in seguito all'uso intravascolare di agenti iodati radiopachi in pazienti con ipertiroidismo o con un nodulo tiroideo autonomo, suggeriscono che si debba valutare il rischio aggiuntivo in tali pazienti prima dell'uso di qualsiasi mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.3).

#### Malattie cardiovascolari

Nelle angiografie si deve tener presente la possibilità di rimuovere placche, di danneggiare o perforare le pareti vasali durante la manipolazione del catetere e l'iniezione del mezzo di contrasto. Per verificare l'esatto posizionamento del catetere si consiglia di ricorrere ad iniezioni di prova.

L'angiografia dovrebbe essere evitata per quanto possibile in pazienti con omocistinuria a causa del maggiore rischio di trombosi ed embolia.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per molte ore dopo l'esame diagnostico allo scopo di evidenziare eventuali disturbi emodinamici tardivi che possono essere associati a transitori aumenti del carico osmotico circolante.

#### Disturbi tromboemolitici

Nei pazienti con aterosclerosi avanzata, ipertensione grave, scompenso cardiaco, senilità, precedenti trombosi cerebrali o embolie, si deve prestare particolare attenzione. Possono verificarsi più spesso reazioni cardiovascolari come bradicardia, aumento o abbassamento della pressione arteriosa.

L'arteriografia coronarica selettiva dovrebbe essere eseguita solo in pazienti selezionati ed allorché i benefici derivanti dall'accertamento diagnostico superano il rischio connesso all'esame.

Il rischio legato all'angiografia in pazienti con enfisema polmonare cronico deve essere attentamente valutato rispetto alla reale necessità di tale esame. È necessaria la massima cautela nel corso della iniezione onde evitare lo stravasamento del m.d.c.; questo è di particolare importanza nei pazienti affetti da grave vasculopatia (arteriosa o venosa).

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

#### Disturbi del sistema nervoso centrale

Eventi neurologici gravi sono stati osservati in seguito a iniezione diretta nelle arterie cerebrali o nei vasi che afferiscono al midollo spinale o durante l'angiocardigrafia, a causa del riempimento involontario delle carotidi. Non è stata stabilita una relazione causa-effetto con il mezzo di contrasto in quanto le condizioni preesistenti del paziente e le tecniche procedurali rappresentano di per sé fattori causali.

Con l'uso di ioversolo è stata segnalata encefalopatia (vedere paragrafo 4.8).L'encefalopatia da mezzo di contrasto può manifestarsi con sintomi e segni di disfunzione neurologica come cefalea, disturbo visivo, cecità corticale, confusione, crisi convulsive, perdita di coordinazione, emiparesi, afasia,

incoscienza, coma ed edema cerebrale. I sintomi si verificano di solito entro pochi minuti o poche ore dalla somministrazione di ioversolo, e generalmente si risolvono in pochi giorni.

I fattori che aumentano la permeabilità della barriera emato-encefalica faciliteranno il trasferimento dei mezzi di contrasto al tessuto cerebrale e possono portare a possibili reazioni a carico del sistema nervoso centrale, come ad esempio encefalopatia.

In caso di sospetta encefalopatia da mezzo di contrasto, deve essere avviata un'adeguata gestione medica e ioversolo non deve essere risomministrato.

### **Avvertenze speciali**

L'impiego dei mezzi di contrasto deve essere limitato a quei casi in cui esiste una precisa indicazione clinica all'esame contrastografico, indicazione che dovrà essere valutata in rapporto alla situazione clinica del soggetto.

### Insufficienza renale

Le combinazioni con farmaci nefrotossici dovrebbero essere evitate. Se questo non può essere evitato, il monitoraggio di laboratorio della funzione renale deve essere intensificato. Si deve prestare attenzione nei pazienti con funzione renale gravemente compromessa, patologia combinata epato-renale, diabete mellito, anemia falciforme omozigote, mieloma multiplo o altre paraproteinemie (come quella di Waldenström) e anuria, in particolare quando vengono somministrate dosi elevate. In questi pazienti possono verificarsi effetti renali gravi, tra cui insufficienza renale acuta.

Sebbene non sia stato dimostrato che il mezzo di contrasto e la disidratazione possano essere separatamente la causa di insufficienza renale, si è supposto che la combinazione dei due possa esserne la causa. Il rischio in pazienti con funzione renale compromessa non rappresenta una controindicazione all'esame. Sono comunque richieste precauzioni speciali, tra cui mantenimento della normale idratazione e stretto monitoraggio.

Un'idratazione efficace prima della somministrazione di ioversolo è essenziale e può ridurre il rischio di lesioni renali. La disidratazione preparatoria è pericolosa e può contribuire all'insufficienza renale acuta.

Una non adeguata idratazione può contribuire all'insufficienza renale acuta in pazienti con vasculopatie gravi, pazienti diabetici e pazienti non diabetici predisposti (in particolare gli anziani con disturbi renali preesistenti). I pazienti devono essere adeguatamente idratati prima e dopo la somministrazione di Optiray.

### Feocromocitoma

La somministrazione di ioversolo a pazienti con feocromocitoma noto o sospetto deve essere eseguita con cautela. Se il medico ritiene che i benefici possibili di tali procedure superino i rischi considerati, la procedura può essere effettuata; la quantità di mezzo radiopaco iniettato, però, deve essere mantenuta al minimo assoluto. È consigliabile la premedicazione con  $\alpha$ - e  $\beta$ -bloccanti quando il mezzo di contrasto viene somministrato per via intravascolare a causa del rischio di crisi ipertensiva. La pressione arteriosa deve essere monitorata durante tutta la procedura e devono essere disponibili misure per il trattamento di una crisi ipertensiva.

### Anemia falciforme omozigote

In pazienti con anemia falciforme omozigote, agenti iperosmolari come i mezzi di contrasto radiologici possono influenzare la falcizzazione degli eritrociti. È quindi necessario prendere attentamente in considerazione la somministrazione intra-arteriosa di tali agenti a pazienti con anemia falciforme omozigote.

### Stravaso

Ioversolo deve essere iniettato con cautela per impedire una somministrazione perivascolare. Ciò è particolarmente importante nei pazienti con malattie arteriose o venose gravi. Uno stravaso significativo di ioversolo può tuttavia verificarsi soprattutto con l'uso di iniettori automatici. Generalmente esso viene tollerato senza sostanziali lesioni ai tessuti applicando un trattamento conservativo. Danni gravi ai tessuti (ad es. ulcerazione) sono tuttavia stati segnalati in casi isolati, che hanno richiesto un trattamento chirurgico.

### Paziente anestetizzato

In pazienti selezionati sottoposti a particolari esami diagnostici può essere indicata l'anestesia generale; tuttavia in questi casi si è notata una maggiore incidenza di reazioni avverse, correlabili all'impossibilità del paziente di segnalare sintomi sfavorevoli o all'effetto ipotensivo dell'anestesia. che può prolungare il tempo di circolo e di permanenza del mezzo di contrasto nell'organismo.

#### Venografia

In pazienti con sospetta flebite, ischemia grave, infezioni locali o occlusione completa del sistema venoso si deve prestare un'attenzione particolare.

#### Angiografia periferica

Vi deve essere pulsazione nell'arteria in cui il mezzo di contrasto radiologico sarà iniettato. Nei pazienti con tromboangioite obliterante o infezioni ascendenti associate a ischemia grave, l'angiografia deve essere praticata, se indispensabile, con la massima cautela.

#### Arteriografia coronarica e ventricolografia sinistra

Durante queste procedure possono verificarsi scompenso cardiaco, aritmie gravi, ischemia e infarto miocardico.

#### Popolazione pediatrica

L'ipotiroidismo o la soppressione tiroidea transitoria possono essere osservati dopo l'esposizione ai mezzi di contrasto iodinati.

Questa reazione avversa deve essere osservata anche nei neonati le cui madri hanno ricevuto un mezzo di contrasto iodato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

L'incidenza dell'ipotiroidismo in pazienti di età inferiore ai 3 anni esposti a mezzi di contrasto iodati varia tra l'1% e il 15% a seconda dell'età dei soggetti e della dose del mezzo di contrasto iodato.

Età più giovane, peso alla nascita molto basso, prematurità, e la presenza di altre condizioni, come, l'ammissione alle unità di terapia intensiva neonatale o pediatrica, e le condizioni cardiache sono associati con un aumento del rischio.

I pazienti pediatrici con condizioni cardiache possono essere i più a rischio dato che spesso richiedono alte dosi di contrasto durante le procedure cardiache invasive, come la cateterizzazione e la tomografia computerizzata (TC).

Particolare attenzione deve essere prestata ai pazienti pediatrici sotto i 3 anni di età, perché un episodio di ipotiroidismo durante la prima vita può essere dannoso per lo sviluppo motorio, dell'udito e cognitivo e può richiedere tiroxina transitoria (T4) terapia sostitutiva.

La funzione tiroidea deve essere valutata in tutti i pazienti pediatrici di età inferiore ai 3 anni entro 3 settimane dall'esposizione ai mezzi di contrasto iodati, specialmente nei neonati prematuri. Se viene rilevato l'ipotiroidismo, la funzione tiroidea deve essere monitorata in modo appropriato anche quando viene somministrato un trattamento sostitutivo.

#### Interfaccia con prove di laboratorio

Ioversolo può ridurre la capacità di assorbimento dello iodio da parte della tiroide. Per questo motivo, i risultati degli studi di assorbimento del PBI (iodio legato alle proteine) e dello iodio radioattivo, che dipendono dalla stima dello iodio, non riflettono accuratamente la funzione tiroidea per 16 giorni dopo la somministrazione di mezzi di contrasto iodati per radiologia. I test di funzione tiroidea che non dipendono dalle stime dello iodio, ad esempio i saggi di assorbimento su resina del T3 o della tiroxina totale o libera (T4), non sono tuttavia influenzati.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Le seguenti interazioni sono state segnalate in seguito a somministrazione di altri mezzi di contrasto iodati. Si ritiene che esse siano attribuibili a questa classe di mezzi di contrasto.

Non sono stati effettuati studi di interazione.

### Metformina

È stata riscontrata acidosi lattica in pazienti con ridotta funzionalità renale che assumevano metformina al momento di un esame radiologico che prevedeva la somministrazione parenterale di mezzi di contrasto iodati. In base al livello di insufficienza renale, nei pazienti diabetici bisogna considerare l'interruzione dell'assunzione di metformina da 48 ore prima fino al momento dell'esame. L'uso di metformina non deve essere ripreso per 48 ore dopo l'iniezione e deve essere riavviato solo se funzione renale/creatinina sierica rimangono all'interno dell'intervallo normale o ritornano al valore basale.

### Interleuchina

In letteratura si riferisce che i pazienti trattati con interleuchina possano sviluppare un tasso più elevato di reazioni avverse come descritto nel paragrafo 4.8. La letteratura riporta che i pazienti trattati con interleuchina possano sviluppare un tasso più elevato di reazioni avverse come descritto nel paragrafo 4.8. Il motivo non è ancora stato chiarito. Secondo la letteratura, dopo la somministrazione di interleuchina è stato osservato un aumento di tali reazioni o la loro comparsa ritardata entro un periodo di 2 settimane. Un attento monitoraggio è necessario per garantire un'adeguata idratazione prima della somministrazione di ioversolo. Si deve usare la dose minima necessaria di ioversolo compatibile con un risultato diagnostico.

### Diuretici

In caso di disidratazione indotta da diuretici, i pazienti sono ad aumentato rischio di insufficienza renale acuta, quando si utilizzano mezzi di contrasto iodati. Un attento monitoraggio è necessario per garantire un'adeguata idratazione prima della somministrazione di ioversolo. Si deve usare la dose minima necessaria di ioversolo compatibile con un risultato diagnostico.

### Vasopressori

L'iniezione arteriosa di un mezzo di contrasto per radiologia non deve mai essere effettuata dopo la somministrazione di vasopressori, in quanto essi potenziano fortemente gli effetti neurologici.

### Agenti per colecistografia per via orale

Casi di tossicità renale sono stati segnalati in singoli pazienti con disfunzioni epatiche a cui erano stati somministrati agenti per colecistografia seguiti da mezzi di contrasto intravascolari. La somministrazione di qualunque mezzo di contrasto intravascolare per radiologia deve quindi essere rinviata in pazienti che hanno recentemente assunto un agente di contrasto per colecistografia.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e controllati su donne in stato di gravidanza.

Non è noto se lo ioversolo attraversi la barriera placentare o raggiunga i tessuti fetali. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, attraversano la barriera placentare umana e sembrano raggiungere i tessuti fetali con meccanismo passivo.

Poiché gli studi di teratogenesi sull'animale non sempre sono predittivi per l'uomo, si deve prestare cautela quando si prescrive questo prodotto a donne in gravidanza. Gli esami radiologici durante la gravidanza possono implicare un rischio potenziale, per cui è necessario valutare attentamente il rapporto rischi/benefici. Se è disponibile un'alternativa migliore e più sicura, si deve evitare un esame radiologico che preveda l'utilizzo di raggi X e mezzo di contrasto.

Ioversolo contiene iodio che può indurre distiroidismo fetale se l'esame avviene dopo più di 14 settimane di amenorrea. La funzione tiroidea dei neonati deve essere attentamente monitorata durante la prima settimana di vita se il contrasto iodato è stato somministrato alla madre durante la gravidanza. Si raccomanda di monitorare nuovamente la funzione tiroidea a 2 settimane di età.

### Allattamento

Non è noto se ioversolo sia escreto nel latte materno. Molti mezzi di contrasto iniettabili, tuttavia, sono escreti immutati nel latte materno in un quantitativo pari a circa l'1% della dose somministrata. Sebbene non siano stati evidenziati effetti indesiderati nei lattanti, si deve prestare attenzione quando si somministrano mezzi di contrasto radiologici endo vascolari a donne che allattano a causa di possibili eventi avversi e si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive al trattamento con agente di contrasto iodato.

#### Fertilità

Gli studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità negli esseri umani. Non sono tuttavia disponibili studi clinici adeguati e controllati sulla fertilità.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dopo la somministrazione di Ioversolo, ma, a causa dei rischi di reazioni precoci e poiché possono verificarsi reazioni ai mezzi di contrasto iodati, la guida o le attività su macchinari sono sconsigliate nell'ora successiva all'ultima somministrazione.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco è definita nel modo seguente:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Molto raro ( $< 1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

##### **a. Riassunto del profilo di sicurezza**

Le reazioni avverse associate all'impiego di Optiray sono generalmente indipendenti dalla dose somministrata. Nella maggior parte dei casi esse sono di intensità da lieve a moderata e di breve durata e si risolvono spontaneamente (senza trattamento). Tuttavia, anche reazioni avverse lievi possono rappresentare la prima indicazione di una reazione grave e generalizzata che si verifica raramente dopo somministrazione di un mezzo di contrasto iodato. Tali reazioni gravi possono essere potenzialmente mortali e fatali e solitamente coinvolgono il sistema cardiovascolare. Molte reazioni avverse a Optiray si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione ma reazioni di ipersensibilità correlate al mezzo di contrasto possono avere luogo con un ritardo di alcune ore o persino di diversi giorni.

##### **b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse**

Studi clinici hanno mostrato nel 10-50% dei pazienti lievi disturbi, come sensazione di caldo o freddo, dolore durante l'iniezione e/o alterazione transitoria del gusto. In un ampio studio post-commercializzazione, altri effetti collaterali si sono verificati nell'1,1% dei pazienti; i più frequenti erano nausea (0,4%), reazioni cutanee come orticaria o eritema (0,3%) e vomito (0,1%). Tutti gli altri effetti si sono verificati in meno dello 0,1% dei pazienti.

Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte dopo la somministrazione Optiray da studi clinici e l'esperienza post-mercato, comprese le indagini post-vendita.

##### **Infezioni e infestazioni:**

Raro rinite

##### **Disturbi del sistema immunitario:**

Molto raro reazione anafilattoide (ipersensibilità)

Non nota shock anafilattico



**Patologie endocrine:**

Non nota ipotiroidismo\*

**Disturbi psichiatrici:**

Molto raro stato confusionale, agitazione, ansia

**Patologie del sistema nervoso:**

Non comune vertigini, disgeusia, mal di testa, parestesia  
Raro sincope, tremori  
Molto raro perdita di coscienza, paralisi, disturbi del linguaggio, sonnolenza, stupore, afasia, disfagia, ipoestesia  
Non nota convulsioni, encefalopatia da mezzo di contrasto, amnesia, discinesia

**Patologie dell'occhio:**

Raro visione offuscata, gonfiore degli occhi, edema periorbitale  
Molto raro congiuntivite allergica (inclusa irritazione oculare, iperemia oculare, lacrimazione aumentata, edema congiuntiva ).  
Non nota cecità transitoria

**Patologie dell'orecchio e del labirinto:**

Raro vertigini  
Molto raro tinnito

**Patologie cardiache:**

Raro tachicardia  
Molto raro blocco cardiaco, aritmia, angina pectoris, bradicardia, fibrillazione atriale, elettrocardiogramma anormale,  
Non nota arresto cardiaco, fibrillazione ventricolare, spasmo dell'arteria coronaria, cianosi, extrasistole, palpitazioni

**Patologie vascolari:**

Non comuni aumento della pressione sanguigna  
Raro ipotensione, vampate  
Molto raro disturbi cerebrovascolari, flebite, ipertensione, vasodilatazione  
Non nota shock, trombosi, vasospasmo, cianosi, pallore

**Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:**

Non comuni starnuti  
Raro edema laringeo, spasmo laringeo, dispnea, ostruzione della laringe (inclusi respiratoria, stridore) congestione nasale, , irritazione della gola  
Molto raro edema polmonare, faringite, ipossia  
Non nota arresto respiratorio, asma, broncospasmo, disfonia

**Patologie gastrointestinali:**

Comune nausea  
Non comune vomito  
Raro secchezza delle fauci  
Molto raro scialoadenite, dolore addominale, edema della lingua, disfagia, ipersalivazione  
Non nota diarrea

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:**

Non comune orticaria eritema, prurito  
Raro eruzione cutanea  
Molto raro angioedema, iperidrosi (inclusi sudori freddi)

Non nota necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens Johnson (SJS) / necrolisi epidermica tossica (TEN) o polimorfo, pallore

#### **Patologie del sistema muscolo scheletrico, del tessuto connettivo e dell'osso:**

Molto raro spasmi muscolari

#### **Patologie renali e urinarie:**

Raro urgenza della minzione

Molto raro insufficienza renale acuta, funzione renale anormale, incontinenza, ematuria, diminuzione della clearance renale della creatinina, aumento dell'urea nel sangue

Non nota anuria, disuria

#### **Malattie congenite, familiari e genetiche:**

Non nota ipotiroidismo congenito

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:**

Molto comune sensazione di calore

Comune dolore

Raro edema facciale, edema faringeo, sensazione di freddo, tremore, brividi

Molto raro dolore toracico, reazioni in sede di iniezione (inclusi dolore, eritema ed emorragia fino a necrosi soprattutto dopo stravasamento), malessere, condizioni di astenia, fiacchezza, sensazione di anormalità, edema, trepore

Non nota ipertensione

#### **c. Descrizione di alcune reazioni avverse**

Le reazioni avverse possono essere classificate nel modo seguente:

- a. Le reazioni di ipersensibilità o reazioni anafilattoidi sono generalmente di intensità da lieve a moderata, con sintomi quali eruzione cutanea, prurito, orticaria e rinite. Possono tuttavia verificarsi anche reazioni gravi. Le reazioni anafilattiche gravi generalmente sono a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio. Queste possono essere potenzialmente mortali e includono shock anafilattico, arresto cardiaco e respiratorio laringospasmo, angioedema (come edema laringeo), ostruzione laringea (inclusi oppressione alla gola, stridore), o edema polmonare. Sono stati segnalati casi fatali. I pazienti con precedenti reazioni allergiche presentano un rischio maggiore di sviluppare una reazione di ipersensibilità. Altri tipi di reazioni di tipo I (immediate) includono sintomi come nausea e vomito, eruzioni cutanee, dispnea, gonfiore degli occhi, edema periorbitale, congiuntivite allergica, rinite, congestione nasale, tosse, irritazione della gola, parestesia o ipotensione.
- b. Reazioni vasovagali, come vertigini o sincope, che possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- c. Effetti collaterali cardiaci durante la cateterizzazione cardiaca, come angina pectoris, alterazioni dell'ECG, aritmie cardiache, disturbi della conduttività, spasmi coronarici e trombosi. Queste reazioni sono molto rare e possono essere causate sia dal mezzo di contrasto che dalla procedura di somministrazione.
- d. Reazioni nefrotossiche in pazienti con danno renale preesistente o vasopatia renale, ad esempio riduzione della funzione renale con aumento della creatinina. Queste reazioni avverse nella maggior parte dei casi sono transitorie. In casi singoli, è stata osservata insufficienza renale acuta.

- e. Reazioni neurotossiche dopo iniezione intra-arteriosa del mezzo di contrasto, quali disturbi visivi, disorientamento, paralisi, convulsioni o crisi. Questi sintomi sono generalmente transitori e si risolvono spontaneamente entro alcune ore o giorni. I pazienti con danni preesistenti della barriera ematoencefalica presentano rischi maggiori di sviluppare reazioni neurotossiche.
- f. Reazioni locali in sede di iniezione possono verificarsi in casi molto rari e includono eruzione cutanea, gonfiore, infiammazione ed edema. Queste reazioni nella maggior parte dei casi si verificano probabilmente a causa dello stravasamento del mezzo di contrasto. Stravasamenti estesi possono richiedere un trattamento chirurgico.
- g. Lo stravasamento può causare reazioni tissutali gravi, tra cui vescicolazione ed esfoliazione cutanea, la cui estensione dipende dalla quantità e dalla concentrazione della soluzione di mezzo di contrasto nei tessuti.

#### **d. Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Optiray 350 nei bambini non sono state stabilite. Il medicinale non deve quindi essere utilizzato nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, finché non saranno disponibili ulteriori dati (vedere paragrafo 4.2 Posologia).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Come con tutti i mezzi di contrasto iodati per radiologia, sovradosaggi di Optiray sono potenzialmente fatali e possono coinvolgere il sistema respiratorio e cardiovascolare. Il trattamento deve essere sintomatico. Per rimuovere Optiray dal sangue si può utilizzare la dialisi.

I valori di DL<sub>50</sub> endovenosa dello ioversolo negli animali sono 17 g I/kg nei topi e 15 g I/kg nei ratti.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto radiologici idrosolubili, nefrotropici a bassa osmolarità.

Codice ATC: V08AB07.

Optiray è un mezzo di contrasto radiologico non ionico. L'iniezione intravascolare di Optiray opacizza i vasi dove in cui il mezzo di contrasto transita, permettendo la visualizzazione radiografica delle strutture interne fino a quando non si verifica una significativa emodiluizione.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il profilo farmacocinetico di Optiray, insieme alle sue proprietà idrofile e al bassissimo legame con le proteine sieriche e plasmatiche, indicano che Optiray è distribuito all'interno del volume del liquido extracellulare ed è eliminato rapidamente attraverso i reni mediante filtrazione glomerulare. L'emivita media ( $\pm$  ES) dopo somministrazioni di 50 ml e 150 ml è rispettivamente di  $113 \pm 8,4$  e  $104 \pm 15$  minuti. L'eliminazione attraverso le feci è trascurabile.

Optiray non è soggetto in modo significativo a metabolismo, deiodazione o biotrasformazione. Lo ioversolo non si lega in modo significativo alle proteine plasmatiche o sieriche ed è quindi dializzabile. Più del 95% della dose somministrata è escreto entro le prime 24 ore, e la massima concentrazione urinaria si ha nelle prime due ore seguenti la somministrazione.

L'eliminazione fecale è trascurabile.

Ioversolo può essere visualizzato nel parenchima renale 30-60 secondi dopo somministrazione in bolo endovenoso.

Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'opacizzazione dei calici e delle pelvi diviene evidente entro 1-3 min, per divenire ottimale nel giro di 5-15 min.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli ampi studi effettuati per la determinazione della tossicità acuta dimostrano una tollerabilità molto buona dello ioversolo (DL<sub>50</sub> media circa 16 g di iodio/Kg peso corporeo nel ratto per via endovenosa). Nel ratto e nel cane la tollerabilità a seguito di somministrazione intracisternale risulta essere buona come pure nella scimmia a seguito di somministrazione endolombare.

Le sperimentazioni di tossicità subacuta in uno studio sul ratto indicano il carico renale, presente anche nell'uomo, a seguito di somministrazione di un mezzo di contrasto che viene eliminato principalmente per via renale.

Lo ioversolo non si è dimostrato embriotossico, non influenza negativamente la fertilità, e non è dotato di mutagenicità.

Studi sull'animale indicano che ioversolo non attraversa la barriera ematoencefalica nè provoca significative lesioni a carico dell'endotelio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Trometamolo, trometamolo cloridrato, sodio idrossido e/o acido cloridrico (per aggiustare il pH tra 6,0 e 7,4), sodio calcio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Optiray non deve essere miscelato con alcun altro medicinale.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

**Il prodotto può essere aperto una sola volta. Una volta aperto deve essere utilizzato immediatamente e non deve essere conservato.**

Eliminare la soluzione rimanente dopo l'uso.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. Proteggere dai raggi X.

Eliminare la soluzione in caso di scolorimento e in presenza di particolato.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Optiray 350 è confezionato in flaconi incolori di vetro di tipo I. I flaconi sono chiusi con tappi in gomma bromobutilica da 32 mm e ghiere in alluminio. Optiray 350 è fornito anche in siringhe preimpilate in polipropilene. Il tappo della siringa è in gomma naturale e il pistone è in teflon.

Flacone da 50 ml

Flacone da 100 ml

Flacone da 150 ml

Flacone da 500 ml

10 Siringhe preriempite da 75 ml  
20 Siringhe preriempite da 75 ml  
10 Siringhe preriempite da 100 ml  
20 Siringhe preriempite da 100 ml  
10 Siringhe preriempite da 125 ml  
20 Siringhe preriempite da 125 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Optiray 350 è fornito in contenitori monodose e in flaconi da 500 ml.  
Quando si usano i flaconi di Optiray 500 ml si devono seguire le seguenti precauzioni: i flaconi di Optiray 500 devono essere utilizzati solo con dispositivi per la somministrazione, ad esempio pompe per infusione o iniettori automatici dotati di deflussori, marcati CE e approvati per questo uso. I flaconi di Optiray 500 ml hanno un tappo in gomma che può essere forato una sola volta. È necessario seguire le istruzioni del produttore per tutti i dispositivi utilizzati per la somministrazione. Eventuali residui di Optiray non utilizzato all'interno dei flaconi da 500 ml al termine della giornata devono essere eliminati.

Siringhe preriempite:

Il medicinale e le parti a contatto con il liquido sono sterili, mentre l'esterno della siringa non è sterile. Le istruzioni per il montaggio e l'ispezione sono riportate sul foglio illustrativo delle siringhe preriempite.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Guerbet  
BP 57400  
95943 Roissy CdG Cedex  
Francia

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 027674151 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 50 ml)  
AIC n. 027674163 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 100 ml)  
AIC n. 027674175 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 150 ml)  
AIC n. 027674237 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, flacone da 500 ml)  
AIC n. 027674302 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 75 ml)  
AIC n. 027674353 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 75 ml)  
AIC n. 027674290 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674365 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 100 ml)  
AIC n. 027674314 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 10 siringhe preriempite da 125 ml)  
AIC n. 027674377 (Optiray 350 mg/ml soluzione iniettabile, 20 siringhe preriempite da 125 ml)

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

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 1991

Data del rinnovo più recente: dicembre 2007.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**04/2023**

Agenzia Italiana del Farmaco