

OPTIRAY[®]

Guerbet Imagem do Brasil LTDA.

Solução injetável

Optiray[®] 240: ioversol 51% (509 mg de ioversol/mL)

Optiray[®] 320: ioversol 68% (678 mg de ioversol/mL)

Optiray[®] 350: ioversol 74% (741 mg de ioversol/mL)

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**APRESENTAÇÕES**

Optiray® 240 solução injetável 51% (509 mg de ioversol/mL)
Frascos de 50 mL em embalagem com 25 unidades
Frascos de 100 mL em embalagem com 12 unidades
Seringas de 125 mL em embalagem com 20 unidades

Optiray® 320 solução injetável 68% (678 mg de ioversol/mL)
Frascos de 20 mL e 50 mL em embalagem com 25 unidades
Frascos de 100 mL em embalagem com 12 unidades
Seringas de 50, 75, 100 ou 125 mL em embalagem com 20 unidades

Optiray® 350 solução injetável 74% (741 mg de ioversol/mL)
Frascos de 50 mL em embalagem com 25 unidades
Frascos de 100 mL em embalagem com 12 unidades
Seringas de 75, 100 e 125 mL em embalagem com 20 unidades

VIA INTRAVASCULAR**NÃO USAR VIA INTRATECAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO****Optiray® 240**

Cada mL contém 509 mg de ioversol, que proporciona 24% (240 mg/mL) de iodo organicamente ligado.

Optiray® 320

Cada mL contém 678 mg de ioversol, que proporciona 32% (320 mg/mL) de iodo organicamente ligado.

Optiray® 350

Cada mL contém 741 mg de ioversol, que proporciona 35% (350 mg/mL) de iodo organicamente ligado.

Excipientes: cloridrato de trometamol, trometamol, edetato de cálcio dissódico e água para injetáveis.

As formulações de Optiray são soluções aquosas estéreis, apirogênicas para administração intravascular como meio radiopaco de diagnóstico. O teor de iodo organicamente ligado é de 47,2%. O ioversol é não-iônico e não se dissocia em solução.

O pH das formulações de Optiray foi ajustado para 6,0 a 7,4 com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio. Todas as soluções são esterilizadas em autoclave e não contêm conservante. Soluções Optiray são sensíveis à luz e devem ser protegidas da exposição. Algumas propriedades físicas e químicas destas formulações são apresentadas abaixo:

	Optiray 240	Optiray 320	Optiray 350
Teor de ioversol (mg/mL)	509	678	741
Teor de iodo (mg I/mL)	240	320	350
Osmolalidade (mOsm/kg água)	502	702	792
Viscosidade (cps) a:			
25°C	4,6	9,9	14,3
37°C	3,0	5,8	9,0
Densidade (37°C)	1,281	1,371	1,405

As formulações de Optiray são soluções transparentes, de incolores a levemente amareladas e não contêm partículas sólidas não dissolvidas. Não deve ocorrer cristalização em temperatura ambiente. Os produtos são fornecidos em recipientes dos quais o ar foi deslocado por nitrogênio. As soluções de Optiray têm uma osmolalidade de 1,8 a 2,8 vezes a do plasma (285 mOsm/kg água), como mostra a tabela acima e são hipertônicas em condições de uso.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Optiray® 240 é indicado para exames de angiografia cerebral e venografia e, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro e, também, para exames de urografia excretora intravenosa.

Optiray® 320 é indicado em adultos para exames de angiografia do sistema cardiovascular. Os usos incluem exames de arteriografia cerebral, coronariana, periférica, visceral e renal, venografia, aortografia e ventriculografia esquerda. Optiray® 320 é indicado,

também, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro, e em exames de urografia excretora intravenosa.

Optiray® 320 é indicado em crianças para exames de angiocardiografia, realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro e exames de urografia excretora intravenosa.

Optiray® 350 é indicado em adultos para exames de arteriografia periférica e coronariana e ventriculografia esquerda e, também, para realce por contraste de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo inteiro, exames de urografia excretora intravenosa, angiografia intravenosa digital por subtração e venografia. Optiray® 350 é indicado em crianças para exames de angiocardiografia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

ENSAIOS CLÍNICOS

Angiografia Cerebral

Um total de 315 indivíduos participou em 8 estudos de angiografia cerebral; 235 indivíduos (109 mulheres e 126 homens) receberam ioversol-320, 50 indivíduos (12 mulheres e 38 homens) receberam ioversol-300, e 30 indivíduos (16 mulheres e 14 homens) receberam ioversol-240. Indivíduos receberam doses totais de contraste ioversol-320 que variam de 8,0 mL a 205,0 mL (média = 81,8 mL). Indivíduos receberam doses de ioversol-300 que variam de 13,0 mL a 583,0 mL (média de 174,7 mL). Doses de ioversol-240 variaram de 24,0 a 374,0 mL (média = 144,1 mL). Dos 235 indivíduos que receberam ioversol-320, 234 (99,6%) tiveram procedimentos que foram considerados de diagnóstico e classificados como excelente ou boa em termos de qualidade geral. Dos 50 do grupo de ioversol-300, 47 (94,0%) foram classificados como excelente ou boa em qualidade geral, e todos, exceto 1 procedimento foi considerado de diagnóstico. Procedimentos para todos os indivíduos de ioversol-240 foram considerados de diagnóstico, e a qualidade geral foi classificada como excelente ou boa para 28 de 30 (93,3%) indivíduos.

Arteriografia Coronária Seletiva

Um total de 430 indivíduos participou em 13 estudos de arteriografia coronariana seletiva; 179 indivíduos (47 mulheres e 132 homens) receberam ioversol-350 e 251 indivíduos (56 mulheres e 195 homens) receberam ioversol-320. Doses totais de ioversol-350 variaram de 59,0 a 242,0 mL (média = 120,3 mL). As doses totais de ioversol-320 variaram de 40,0 a 314,0 mL (média = 129,2 mL). Todos os 179 indivíduos que receberam ioversol-350 e os 251 que receberam ioversol-320 realizaram procedimentos que foram classificados como de diagnóstico. A qualidade de 173 de 179 (96,6%) dos procedimentos com ioversol-350 foi julgada como excelente ou boa, e a qualidade de 241 de 251 (96,0%) com ioversol-320 foi classificada como excelente ou boa.

Aortografia

Um total de 28 indivíduos (10 mulheres e 18 homens) participou de dois estudos de aortografia usando ioversol-320. A dose de ioversol-320 variou de 50 mL a 207 mL (média de 130,3 mL). Todos os 28 procedimentos foram classificados como de diagnóstico, bem como a qualidade de todos os procedimentos foi classificada como excelente ou boa, exceto em 1 dos casos.

Arteriografia Periférica

Um total de 467 indivíduos participou em 11 estudos de arteriografia periférica; 44 indivíduos (10 mulheres e 34 homens) receberam ioversol-350, 148 indivíduos (34 mulheres e 114 homens) receberam ioversol-320, e 70 indivíduos (21 mulheres e 49 homens) receberam ioversol-300. A dose de ioversol-350 foi de 60,0 mL a 244,0 mL (média = 166,0 mL). A dose de ioversol-320 foi de 10,0 mL a 275,0 mL (média = 122,2 mL) e a dose de ioversol-300 administrada foi de 50,0 mL a 276,0 mL (média = 142,2 mL). Todos os indivíduos que receberam ioversol-350, ioversol-320, e ioversol-300 tiveram procedimentos que foram classificados como de diagnóstico. A qualidade de todos os 44 (100%) procedimentos com ioversol-350 e todos os 70 (100%) com ioversol-300 foi classificada como excelente ou boa, e a qualidade de 140 de 148 (94,6%) com ioversol-320 foi classificada como excelente ou boa.

Arteriografia Visceral

Um total de 264 indivíduos participou em 10 estudos de arteriografia visceral; 58 indivíduos (21 mulheres e 37 homens) receberam ioversol-320 em 6 estudos de arteriografia visceral. As doses totais de ioversol-320 foram de 9,0 mL a 285,0 mL (média = 137,4 mL). Todos os procedimentos com ioversol foram classificados como de diagnóstico.

Angiografia Intravenosa Digital por Subtração

Um total de 40 indivíduos (17 mulheres e 23 homens) participou de estudos de angiografia intravenosa digital (IV-DSA). Todos os indivíduos receberam o ioversol-350. As doses variaram de 50,0 mL a 240,0 mL (média de 144,4 mL). Todos os 40 procedimentos IV-DAS com ioversol-350 foram considerados de diagnóstico pelo investigador. 34 procedimentos dos 40 (85%) foram classificados como excelentes ou bons em qualidade.

Venografia

Um total de 232 indivíduos participaram de 6 estudos de venografia; 40 indivíduos (24 mulheres e 16 homens) receberam ioversol-350, 43 indivíduos (18 mulheres e 25 homens) receberam ioversol-320, 40 indivíduos (25 mulheres e 15 homens) receberam ioversol-300, e 76 indivíduos (46 mulheres e 30 homens) receberam ioversol-240. As doses de ioversol-350 variaram de 30,0 mL a 100,0 mL (média = 57,8 mL), as doses de ioversol-320 variaram de 35,0 mL a 291,0 mL (média = 104,3 mL), as doses para o ioversol-300 variaram entre 30,0 e 150,0 mL (média = 74,5 mL), e as doses para o ioversol-240 variaram de 35,0 mL a 300,0 mL (média = 93,8 mL). Todos os 40 sujeitos que receberam ioversol-350, todos os 43 com ioversol-320, todos os 40 com ioversol-300, e todos os 76 com ioversol-240 tiveram procedimentos que foram considerados de diagnóstico. 37 procedimentos de 40 (92,5%) com ioversol-350, todos os 43 procedimentos com ioversol-320, 38 procedimentos de 40 (95,0%) com ioversol-300 e para 73 de 76 (96,0%) com ioversol-240 foram classificados como excelentes ou bons em termos de qualidade geral.

Tomografia Computadorizada de Crânio

Um total de 466 indivíduos participou em 14 estudos TC de crânio; 60 indivíduos (18 mulheres e 42 homens) receberam ioversol-350, 218 indivíduos (102 mulheres e 116 homens) receberam ioversol-320, 60 indivíduos (29 mulheres e 31 homens) receberam ioversol-300, e 128 indivíduos (60 mulheres e 68 homens) receberam ioversol-240. O total de dose de ioversol-350 variou de 72,0 mL a 150,0 mL (média de 110,2 mL), de ioversol-320 variou de 40,0 mL a 150,0 mL (média de 125,6 mL), de ioversol-300

variou de 80,0 mL a 150,0 mL (média de 132,4 mL), e de ioversol-240 foi de 100,0 mL a 225,0 mL (média de 151,4 mL). E todos os procedimentos realizados foram considerados de diagnóstico. 25 (100%) dos procedimentos com ioversol-350 com lesões realçadas foram classificados como excelentes ou bons, com todos os 24 (100%) procedimentos com ioversol-300. Dos 70 indivíduos com ioversol-320 identificados com lesões contrastáveis, 68 (97,1%) exames foram considerados como excelentes ou bons, e 18 de 24 (75,0%) com ioversol-240 foram também classificados excelentes ou bons em termos de qualidade geral. A qualidade da imagem para os restantes 45 indivíduos com ioversol-320 e os restantes 62 com ioversol-240 foi classificada como excelente ou boa, sem uma referência ao fato de lesões serem realçáveis.

Tomografia Computadorizada de Corpo

Um total de 468 crianças participou de 13 estudos de TC do corpo; 60 indivíduos (30 mulheres e 30 homens) receberam ioversol-350, 163 indivíduos (67 mulheres e 96 homens) receberam ioversol-320, 60 indivíduos (22 mulheres e 38 homens) receberam ioversol-300, e 104 indivíduos (39 mulheres e 65 homens) receberam ioversol-240. As doses totais de ioversol-350 variaram de 75,0 a 150,0 mL (média = 142,2 mL). As doses totais de ioversol-320 variaram de 15,0 a 150,0 mL (média = 103,4 mL). A dosagem para o ioversol-300 foi de 50,0 mL a 150,0 mL (média = 131,2 mL) e a dosagem para o ioversol-240 foi de 90,0 mL a 200,0 mL (média = 190,6 mL). Todos os indivíduos tiveram procedimentos que foram classificados como de diagnóstico, e todos exceto 1 procedimento com ioversol-350 e 1 com ioversol-300 foram classificados como excelentes ou bons em qualidade global.

Urografia Excretora Intravenosa

Um total de 922 indivíduos participou de 13 estudos de urografia excretora intravenosa; 60 (31 mulheres e 29 homens) receberam ioversol-350, 302 (123 mulheres e 179 homens) receberam ioversol-320, 73 (45 mulheres e 28 homens) receberam ioversol-300, e 70 (30 mulheres e 40 homens) receberam ioversol-240. As doses totais de ioversol-350 variaram de 50,0 a 140,0 mL (média = 77,2 mL). As doses totais de ioversol-320 variaram de 35,0 a 150,0 mL (média = 77,9 mL). A variação da dose para ioversol-300 foi 75,0 mL a 150,0 mL (média = 89,6 mL) e para ioversol-240 foi de 50,0 mL a 100,0 mL (média = 77,7 mL). Os procedimentos foram classificados como excelentes ou bons em termos de qualidade geral para 58 de 60 (98,3%) indivíduos que receberam ioversol-350 e para 66 de 73 (90,4%) indivíduos que receberam ioversol-300. Os procedimentos foram classificados como excelentes ou adequados em qualidade total para 298 de 302 (98,7%) indivíduos que receberam ioversol-320 e para 62 de 63 (98,4%) indivíduos que receberam ioversol-240.

Angiocardiografia Pediátrica

Um total de 119 pacientes pediátricos participou de dois estudos de Angiocardiografia; 30 indivíduos (16 do sexo feminino e 14 do sexo masculino, com idades compreendidas entre 0,37 a 17,24 anos) receberam ioversol-320 e 31 indivíduos (12 mulheres e 19 homens; faixa etária 0,10 a 17,06 anos) receberam ioversol-350. Ambos os estudos compararam ioversol a iohexol-350. No primeiro estudo, o volume médio de ioversol-320 administrado foi de 40,4 mL, resultando em uma dose média de 2,6 mL/kg e o volume médio de iohexol-350 foi de 26,8 mL, resultando em uma dose média de 2,5 mL/kg. No segundo estudo, o volume médio de ioversol-350 administrado foi de 103,0 mL, resultando numa dose média de 5,3 mL/kg e o volume médio de iohexol-350 foi de 77,2 mL, resultando em uma dose média de 4,5 mL/kg. No estudo com ioversol-320, os sujeitos no grupo de iohexol-350 receberam significativamente menos volume (mL) e dose de iodo total (g) do que os ioversol-320, devido à diferença de pesos dos sujeitos nos dois grupos. Os grupos de medicamentos, no entanto, eram comparáveis no que diz respeito à dose de contraste (mL/kg) e dose de iodo (mg/kg). A qualidade de contraste da imagem foi considerada ótima ou boa para todas as disciplinas e todos os procedimentos foram considerados de diagnóstico com todos os agentes de contraste.

Tomografia Computadorizada Pediátrica do Crânio

Um total de 73 pacientes pediátricos participou de dois estudos de TC de crânio avaliando ioversol-320. 43 (14 do sexo feminino e 29 do sexo masculino; faixa etária de 7 dias a 17,52 anos) receberam ioversol-320 e 30 (15 mulheres e 15 homens, com idade de 7 dias a 17,94 anos) receberam iohexol-300. O volume médio de ioversol-320 administrado foi de 60,5 mL, resultando em uma dose média de 2,0 mL/kg.

Isto proporcionou uma dose média de iodo de 629,7 mg/kg e uma dose de iodo total médio de 19,3 g. O volume médio de iohexol-300 administrado foi de 59,0 mL, resultando em uma dose média de 1,9 mL/kg. Isto proporcionou uma dose média de iodo de 578,4 mg/kg e uma dose de iodo total médio de 17,7 g. Os grupos de drogas eram comparáveis no que diz respeito à dose de contraste (mL/kg), dose de iodo (mg/kg) e também foram comparáveis nos parâmetros demográficos e medições de dose no estudo duplo-cego. Todos os procedimentos foram considerados de diagnóstico. A qualidade do contraste foi considerada excelente em 15 dos 16 (93,8%) procedimentos com ioversol-320 em lesões sujeitas ao contraste (8 não-neoplásicas e 7 neoplásicas) e boa para 1 de 16 (6,2%) procedimentos em indivíduos com neoplasia contrastável. Os grupos de medicamentos eram comparáveis no que diz respeito à qualidade de contraste no estudo duplo-cego.

Tomografia Computadorizada Pediátrica do Corpo

25 pacientes (11 mulheres e 14 homens, com idades compreendidas entre 2 dias e 17,87 anos) foram incluídos em um estudo de TC de corpo único com contraste para avaliar o ioversol-320. O volume médio de ioversol-320 administrado foi de 66,0 mL, resultando em uma dose média de 2,1 mL/kg. Isto proporcionou uma dose média de iodo de 677,7 mg/kg e uma dose de iodo total médio de 21,1 g. Todos os procedimentos foram considerados de diagnóstico. A qualidade do contraste da região de interesse foi classificada como excelente em 24 indivíduos (96%) e boa em 1 indivíduo (4%).

Urografia Excretora Intravenosa Pediátrica

Um estudo aberto, não comparativo avaliou a segurança e a eficácia de ioversol-320 em pacientes pediátricos submetidos à urografia excretora intravenosa. 30 indivíduos (10 mulheres e 20 homens, com idades compreendidas entre 26 dias e 17,4 anos) receberam ioversol-320. O volume médio de ioversol-320 administrado foi de 40,5 mL, resultando em uma dose média de 2,0 mL/kg. Isto proporcionou uma dose média de iodo de 651,5 mg/kg e uma dose de iodo total médio de 13,0 g. Todos os procedimentos do estudo foram considerados de diagnóstico. 29 procedimentos de 30 (97%) foram classificados como excelentes na qualidade geral, e um procedimento (3%) foi classificado como bom.

Referências:

1. Baker MK, Kopecky KK, Bogan M, Wass JL. Unequal doses of ioversol versus diatrizoate for urography. *Urol Radiol.* 1990; 12(3):168-172.
2. Bettmann MA. Clinical experience with ioversol for angiography. *Invest Radiol.* 1989; 24 Suppl 1:S61-66.

3. Colthurst JR, Chan O, Creagh M, et al. A double-blind clinical study comparing the safety, tolerance and efficacy of ioversol and iohexol in intravenous urography. *Clin Radiol*. 1990; 42(3):174-176.
4. Cutcliff WB, Schwarten DE. A double-blind comparative study of the safety, tolerability, and efficacy of ioversol and iohexol in peripheral and visceral arteriography. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S56-59.
5. Grassi CJ, Bettmann MA, Finkelstein J, Reagan K. Ioversol. Double-blind study of a new low osmolar contrast agent for peripheral and visceral arteriography. *Invest Radiol*. 1989;24(2):133-137.
6. Jahn H, Müller-Späth R. Ioversol in intravenous excretory urography. Evaluation of radiographic quality, patient tolerance and safety in four clinical studies. *Ann Radiol (Paris)*. 1992; 35(4 Pt 2):297-302.
7. Kaufman AJ, Concepcion R, Kirchner FK Jr, McDougal WS, Winfield AC. Ioversol for intravenous urography: a comparison study. *Urol Radiol*. 1990;12(1):56-60.
8. Kopecky KK, Becker GJ, Conces DJ Jr. Ioversol 320: a new nonionic, water-soluble contrast medium for body computed tomography clinical trial. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S33-34.
9. Matsuyama S, Kuribayashi S, Ide M, et al. [Preliminary study and clinical evaluation method of ioversol in angiocardiology-- establishment of safety evaluation parameters and reliability of radiographic quality evaluation]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1990; 50(6):620-636.
10. McClennan BL. Clinical summary of initial intravenous administration of ioversol. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S43-46.
11. McClennan BL, Heiken JP, Lee JK, James MA. Computed body tomography with a new nonionic contrast agent. Comparison of ioversol with sodium/meglumine diatrizoate. *Invest Radiol*. 1989 Jun; 24 Suppl 1:S35-38.
12. McGaughey MD, Remetz MS, Sharf-Bornhofen E. A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of ioversol-350 and iohexol-350 in coronary arteriography with left ventriculography. *J Invasive Cardiol*. 1991; 3(6):272-277.
13. Morimoto S, Kozuka T, Takamiya M, et al. [Usefulness of ioversol (MP-328) in angiocardiology--a multicenter comparative study with iopamidol]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1990; 50(9):1087-1101.
14. Reagan K, Bettman MA, Finkelstein J, Ganz P, Grassi CJ. Double-blind study of a new nonionic contrast agent for cardiac angiography. *Radiology*. 1988; 167(2):409-413.
15. Ringel K, Kuehn J. A double-blind study comparing the safety, tolerability, and efficacy of ioversol 320 and iopamidol-300 in cerebral angiography. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S48-51.
16. Sage MR, Evill CA, Fon GT. A randomized double-blind trial of ioversol and iopamidol in contrast-enhanced computed body tomography. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S39-41.
17. Sartor K, Gado MH, Hodges FJ. Clinical experience with ioversol 320 in cranial computed tomographic scanning. *Invest Radiol*. 1989; 24 Suppl 1:S29-32.
18. Scott H, Palmer FJ. Ioversol in ascending phlebography--a clinical trial. *Australas Radiol*. 1990; 34(1):44-46.
19. Wilkins RA, Spinks BC. A double blind clinical study comparing the safety, tolerance and efficacy of ioversol 240 and iohexol 240 (Omnipaque 240) in ascending venography. *Clin Radiol*. 1990; 41(4):268-271.
20. Wilson AJ, Murphy WA, Destouet JM, et al. Ascending lower limb phlebography: comparison of ioversol and iothalamate meglumine. *Can Assoc Radiol J*. 198; 40(3):142-144.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A farmacocinética do ioversol administrado por via intravascular é descrita, em geral, por um modelo de dois compartimentos com uma eliminação de primeira ordem (uma fase alfa rápida de distribuição da droga e uma fase beta, mais lenta, de eliminação da droga). A meia-vida biológica, baseada em curvas de clearance sanguíneo de 12 voluntários sadios (6 recebendo 50 mL e 6 recebendo 150 mL de Optiray 320), foi de 1,5 horas para ambas as doses e não houve evidência de diferença relacionada à dose na taxa de eliminação.

O ioversol é excretado principalmente através dos rins após administração intravascular. Em pacientes com função renal comprometida, a meia-vida de eliminação é prolongada. Na ausência de disfunção renal a meia-vida média da excreção urinária após uma dose de 50 mL foi de 118 minutos (105-156) e após dose de 150 mL foi de 105 minutos (74-141). Mais de 95% da dose administrada foi excretada nas primeiras 24 horas, com o pico de concentração urinária ocorrendo nas primeiras 2 horas após a administração. A eliminação fecal foi desprezível.

O ioversol não se liga a proteínas séricas ou plasmáticas em nenhuma proporção e não ocorre metabolismo significativo, deiodinação ou biotransformação.

Optiray provavelmente atravessa a barreira placentária em humanos por simples difusão. Não é conhecida a proporção de excreção no leite humano.

A injeção intravascular de ioversol opacifica os vasos no caminho do fluxo do meio de contraste, permitindo a visualização radiográfica das estruturas internas até que hemodiluição significativa ocorra.

O ioversol pode ser visualizado no parênquima renal dentro de 30 a 60 segundos após injeção intravenosa rápida. A opacificação dos cálices e pelves em pacientes com função renal normal torna-se aparente dentro de 1 a 3 minutos, com um contraste ótimo ocorrendo dentro de 5 a 15 minutos.

Estudos em animais indicam que o ioversol não atravessa a barreira hematoencefálica ou causa dano endotelial de qualquer proporção. Optiray realça as imagens de exames de tomografia computadorizada através do aumento da eficiência radiográfica. O grau de realce (densidade) está diretamente relacionado ao teor de iodo na dose administrada; níveis pico de iodo no sangue ocorrem imediatamente após uma injeção intravenosa rápida. Os níveis sanguíneos caem rapidamente dentro de 5 a 10 minutos e a meia-vida nos compartimentos vasculares é de aproximadamente 20 minutos. Isto pode ser explicado pela diluição dos fluidos nos compartimentos vasculares e extravasculares, que causa uma queda inicial brusca da concentração plasmática. O equilíbrio com os compartimentos extracelulares é atingido em cerca de 10 minutos; depois disto, a queda torna-se exponencial.

A farmacocinética do ioversol em ambos os tecidos, normal e anormal, mostrou-se variável. O realce máximo do contraste parece ser atingido imediatamente após administração em bolus (15 a 120 segundos). Maior realce, portanto, pode ser detectado por uma série de duas a três varreduras consecutivas realizadas dentro de 30 a 90 segundos após a injeção intravenosa (ex.: tomografia computada horizada com aquisição dinâmica das imagens). A utilização da técnica de varredura contínua (ex.: tomografia computadorizada dinâmica de varredura) pode melhorar o realce e a avaliação diagnóstica de tumores e outras lesões como

abscessos, ocasionalmente revelando doenças não suspeitas ou mais extensas. Por exemplo, um cisto pode ser distinguido de uma lesão sólida vascularizada quando comparadas a fase pré-contraste e a fase de varredura realçada; a massa não perfusionada não mostra mudança na absorção de raios-X (número CT). Uma lesão vascularizada é caracterizada por aumento na absorção de raios-X (aumento no número CT), poucos minutos após a administração intravenosa em bolus do agente de contraste. Pode ser constituída por tecido maligno, benigno ou normal, mas não deve ser provavelmente, um cisto, hematoma ou outra lesão não vascular.

Como a varredura não opacificada pode proporcionar uma informação diagnóstica adequada em pacientes individuais, a decisão de utilizar realce pelo uso de contraste, que pode estar associada a um risco e aumento de exposição à radiação, deve ser baseada em cuidadosa avaliação dos achados clínicos, outras radiografias e de resultados de imagens de exames de tomografia computadorizada sem contraste.

Tomografia computadorizada do crânio

Quando usado para realce de imagens de exames de tomografia computadorizada do crânio, Optiray não se acumula no tecido cerebral normal, devido à presença da barreira hematoencefálica normal. O aumento da absorção de raios-X no cérebro normal é devido à presença do agente de contraste dentro do pool sanguíneo. Uma interrupção na barreira hematoencefálica, como a que ocorre em tumores malignos no cérebro, permite um acúmulo de meio de contraste dentro do tecido intersticial tumoral. Tecidos cerebrais normais adjacentes não contêm meio de contraste.

O realce máximo do contraste frequentemente ocorre no tecido depois que os níveis picos de iodo no sangue são atingidos. Uma demora no realce máximo do contraste pode ocorrer. Imagens diagnósticas com realce do contraste foram obtidas até uma hora após a administração intravenosa em bolus. Esta demora sugere que o realce do contraste radiográfico é, pelo menos em parte, dependente do acúmulo do meio de contraste iodado dentro da lesão e fora do pool sanguíneo, embora o mecanismo através do qual isso ocorra seja desconhecida. O realce radiográfico de lesões não tumorais, como malformações arteriovenosas e aneurismas, é dependente, provavelmente, do teor de iodo no sangue circulante.

Em pacientes onde há suspeita ou sabe-se que a barreira hematoencefálica está rompida, o uso de meio de contraste radiográfico deve ser avaliado com base no risco/ benefício individual. Entretanto, comparado aos meios iônicos, os meios não iônicos são menos tóxicos para o sistema nervoso central.

Tomografia computadorizada do corpo

Quando usado para realce de imagens de exames de tomografia computadorizada do corpo (tecido não neurológico), Optiray se difunde rapidamente do espaço vascular para o extravascular. O aumento na absorção de raios-X está relacionado ao fluxo sanguíneo, concentração do meio de contraste e extração do meio de contraste pelos tecidos intersticiais de tumores, desde que não existam barreiras.

O realce do contraste é devido às diferenças relativas na difusão extravascular entre tecidos normais e anormais, completamente diferente daquela no cérebro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Optiray[®] é contraindicado em pacientes com reações alérgicas ou de hipersensibilidade conhecidas ao ioversol ou a qualquer componente da fórmula do produto.

Hipertireoidismo manifesto.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Reações graves ou fatais foram associadas à administração de meios radiopacos contendo iodo. É de máxima importância estar completamente preparado para tratar qualquer reação adversa ao meio de contraste.

NÃO USAR POR VIA INTRATECAL - EFEITOS ADVERSOS GRAVES - ADMINISTRAÇÃO INTRATECAL

INADVERTIDA: Reações adversas graves foram relatadas devido à administração inadvertida de meios de contraste iodados por via intratecal. Essas reações adversas graves incluem: óbito, convulsões, hemorragia cerebral, coma, paralisia, aracnoidite, insuficiência renal aguda, parada cardíaca, crises epiléticas, rhabdomiólise, hipertermia e edema cerebral. Especial atenção deve ser dada a fim de garantir que o produto não seja aplicado por via intratecal.

Administração intravascular

Tireoide

Relatos de crise tireotóxica após a administração intravascular de agentes de contrastes radiopacos iodados em pacientes com hipotireoidismo ou com nódulo de tireoide de funcionamento autônomo, sugerem que este risco adicional deve ser avaliado em tais pacientes, antes do uso de qualquer meio de contraste.

Tromboembolismo

Eventos tromboembólicos graves foram observados durante procedimentos de cateterismo com meio de contraste iodado de raios-X, e coagulação foi relatada quando o sangue permanece em contato com seringas contendo meio de contraste não iônico.

Optiray[®] (ioversol), como todos os compostos não iônicos, não tem nenhum efeito anticoagulante significativo.

Eventos tromboembólicos graves, raramente fatais, responsáveis pela ocorrência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral foram reportados durante procedimentos angiográficos tanto com meios de contraste iônicos como não iônicos. Portanto, técnica metódica de administração intravascular é necessária, particularmente durante procedimentos de exames de angiografia, para minimizar os eventos tromboembólicos. Numerosos fatores, incluindo duração do procedimento, material do cateter e seringa, estado da doença subjacente e medicamentos concomitantes podem contribuir para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Por estas razões, técnicas angiográficas metódicas são recomendadas, incluindo atenção especial na manipulação do fio-guia e do cateter, o uso de sistemas múltiplos e/ou de torneiras de três vias (stopcocks), lavagem frequente do cateter com soluções salinas

heparinizadas e minimização da duração do procedimento. Foi relatado que o uso de seringas de plástico ao invés de seringas de vidro diminui, mas não elimina a possibilidade de ocorrência de coagulação *in vitro*.

Sistema nervoso central

Como com qualquer meio de contraste, podem ocorrer sequelas neurológicas graves, incluindo paralisia permanente, após exame cateterismo cardíaco. Uma relação causa/efeito com o meio de contraste não foi estabelecida, uma vez que condições pré-existentes do paciente e técnicas de procedimento são por si só, fatores causadores.

Insuficiência Renal

Evitar associações com medicamentos nefrotóxicos. Recomenda-se cautela em pacientes com disfunção renal grave, doença renal e hepática combinadas, mieloma múltiplo ou paraproteinemia, anúria, particularmente quando grandes doses são administradas. Entretanto, nem o agente de contraste nem a desidratação foram separadamente responsáveis para a causa da insuficiência renal, especula-se que a combinação de ambos pode ser a causa. O risco em pacientes com função renal comprometida não é uma contraindicação ao procedimento; entretanto, algumas precauções especiais, incluindo a manutenção de hidratação normal e monitoramento rigoroso são requeridos. A desidratação parcial na preparação destes pacientes antes da injeção pode ser prejudicial e não é recomendada, principalmente em pacientes mielomatosos, pois pode predispor o paciente à precipitação da proteína do mieloma.

Feocromocitoma

A administração de agentes radiopacos a pacientes portadores ou com suspeita de feocromocitoma deve ser feita com extrema precaução. Se, na opinião do médico, os possíveis benefícios de tal procedimento forem maiores que os riscos considerados, o procedimento deve ser realizado; entretanto, a quantidade administrada de meio radiopaco deve ser mantida a um mínimo absoluto. A pressão arterial deve ser avaliada durante todo o procedimento e medidas para tratamento de crises hipertensivas devem estar disponíveis.

Os meios de contraste podem promover o fenômeno de afoçamento em indivíduos que são homocigotos para anemia falciforme, quando administrados por via intravascular.

Distúrbios cardiovasculares

Foram relatados casos de síndrome de Kounis em pacientes tratados com ioversol. A síndrome de Kounis é definida como sintomas cardiovasculares secundários a uma reação alérgica ou de hipersensibilidade, associados à constrição das artérias coronárias, podendo levar ao infarto do miocárdio.

PRECAUÇÕES

Procedimentos diagnósticos que envolvam o uso de agentes de contraste iodados por via intravascular devem ser realizados sob a direção de uma pessoa especializada e experiente no procedimento a ser executado. Durante tais procedimentos, uma unidade completa e equipada para emergência ou produtos e equipamentos equivalentes, bem como pessoal competente em reconhecer e tratar reações adversas de todo tipo, devem estar sempre disponíveis. Uma vez que a ocorrência de reações tardias graves é conhecida, um serviço de emergência e pessoal especializado devem estar disponíveis durante pelo menos 30 a 60 minutos depois da administração.

Insuficiência renal

A desidratação preparatória é perigosa e pode contribuir para a insuficiência renal aguda em pacientes com doença vascular avançada, pacientes diabéticos e em pacientes não diabéticos suscetíveis (frequentemente idosos com doença renal pré-existente).

Os pacientes devem ser bem hidratados antes e após a administração de Optiray® (ioversol).

Intolerância a agentes de contraste iodados

A possibilidade de ocorrência de reações graves, incluindo risco de morte, choque anafilático ou reações cardiovasculares, deve ser sempre considerada).

Reações adversas cutâneas graves (SCAR) podem se desenvolver de 1 hora a várias semanas após a administração intravascular do agente de contraste. Essas reações incluem síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET), pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) e síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS). A gravidade da reação pode aumentar e o tempo de início pode diminuir com a administração repetida de um agente de contraste; medicamentos profiláticos podem não prevenir ou mitigar reações adversas cutâneas graves. Evite administrar Optiray a pacientes com histórico de reação adversa cutânea grave com o uso deste contrastes. de Optiray.

O paciente deve ser informado de que reações alérgicas podem se desenvolver vários dias após a administração; neste caso, um médico deve ser consultado imediatamente.

Um aumento do risco está associado com a história prévia de reações aos meios de contraste, e alergias conhecidas (ex.: asma brônquica, febre do feno e alergia a alimentos) ou hipersensibilidades.

A ocorrência de reações idiossincráticas graves tem induzido o uso de vários métodos pré-teste. Entretanto, o pré-teste não pode servir de base para prever o aparecimento de reações graves, além de ser perigoso para o paciente. Sugere-se, portanto, que o histórico médico completo, com ênfase em alergias e hipersensibilidade, antes da injeção de qualquer meio de contraste, pode ser mais preciso do que o pré-teste na previsão do potencial para reações adversas. Uma história positiva de alergias ou hipersensibilidade não contraindica, arbitrariamente, o uso de um meio de contraste, mas requer cuidados especiais. Pré-medicação com corticosteroides e anti-histamínicos pode ser considerada para evitar ou minimizar os riscos de reações alérgicas em tais pacientes deve ser considerada.

Relatos indicam que estes pré-tratamentos não previnem reações graves com risco de morte, mas podem reduzir tanto sua incidência como gravidade.

Pacientes submetidos a anestesia

Anestesia geral pode ser indicada na realização de alguns procedimentos em pacientes selecionados, entretanto, uma maior incidência de reações adversas foi relatada nestes pacientes, e pode ser atribuída à falta de habilidade do paciente em identificar os sintomas adversos ou ao efeito hipotensor da anestesia.

Doenças cardiovasculares

Nos procedimentos de angiografia, o risco de deslocamento de placas, de dano ou perfuração da parede do vaso deve ser considerado

durante a manipulação do cateter e injeção do meio de contraste. São sugeridas injeções de teste para assegurar a colocação adequada do cateter.

Os procedimentos angiográficos devem ser evitados, quando possível, em pacientes com homocistinúria, devido ao risco de indução de trombose e embolia.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva devem ser observados durante várias horas após o procedimento para detectar distúrbios hemodinâmicos tardios que podem estar relacionados com o aumento transitório da carga osmótica circulante.

O exame de arteriografia seletiva coronariana deve ser realizado somente em pacientes selecionados e naqueles nos quais os benefícios esperados superam os riscos do procedimento. Os riscos inerentes do exame de angiocardiorrafia em pacientes com enfisema pulmonar crônico devem ser avaliados em relação à necessidade de realização do procedimento.

Extravasamento

Cuidado extremo é necessário durante a injeção do meio de contraste para evitar extravasamento, especialmente em pacientes com doença arterial ou venosa grave. Geralmente, o extravasamento é tolerado sem lesão tecidual substancial aplicando tratamento conservador. No entanto, danos graves nos tecidos (por exemplo, necrose) foram relatados em casos isolados que requerem tratamento cirúrgico.

Sistema Nervoso Central

Encefalopatia foi notificada com a utilização de ioversol. A encefalopatia induzida por contraste pode se manifestar com sintomas e sinais de disfunção neurológica, como cefaleia, distúrbio visual, cegueira cortical, confusão, convulsões, perda de coordenação, hemiparesia, afasia, inconsciência, coma e edema cerebral. Os sintomas geralmente ocorrem dentro de minutos a horas após a administração de ioversol e geralmente desaparecem em poucos dias.

Fatores que aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica facilitam a passagem do meio de contraste para o tecido cerebral, o que pode levar a reações do sistema nervoso central, por ex. encefalopatia.

Se houver suspeita de encefalopatia por contraste, o tratamento médico apropriado deve ser iniciado e a administração de ioversol não deve ser repetida.

Uso pediátrico:

Hipotireoidismo ou supressão transitória da tireoide podem ser observados após exposição a meio de contraste iodado.

Essa reação adversa foi observada com mais frequência em recém-nascidos e prematuros, ou após procedimentos diagnósticos associados a doses mais altas.

Esta reação adversa também deve ser observada em recém-nascidos cujas mães receberam meio de contraste iodado durante a gravidez. Idade mais jovem, muito baixo peso ao nascer, prematuridade e a presença de outras condições, como admissão em unidades de terapia intensiva neonatal ou pediátrica e doenças cardíacas, estão associados a um risco aumentado.

Pacientes pediátricos com problemas cardíacos podem estar em maior risco, uma vez que geralmente requerem altas doses de contraste durante procedimentos cardíacos invasivos, como cateterismo e tomografia computadorizada (TC).

A função tireoidiana deve ser avaliada em todos os pacientes pediátricos após a exposição ao meio de contraste iodado, especialmente em prematuros e neonatos. Se for detectado hipotireoidismo, a função da tireoide deve ser monitorada conforme apropriado, mesmo quando o tratamento de reposição for administrado.

Os neonatos devem ser monitorados cuidadosamente, pois hipotireoidismo transitório foi observado em neonatos após a administração de agentes radiopacos iodados. Esta reação adversa também deve ser observada em recém-nascidos cujas mães receberam um meio de contraste iodado durante a gravidez.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade.

Não foram realizados estudos de longo prazo com animais para avaliação do potencial carcinogênico da substância, mas alguns estudos com animais sugerem que ela não é mutagênica e que não afeta a fertilidade.

Gravidez: Não foram observados efeitos teratogênicos atribuíveis ao ioversol em estudos de teratogênese realizados em animais, no entanto, não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos da literatura mostram que ioversol atravessa a placenta, atinge os tecidos fetais em pequenas quantidades e é visualizado no trato digestivo de bebês expostos após o nascimento. Muitos agentes de contraste injetáveis atravessam a barreira placentária em humanos e parecem entrar passivamente no tecido fetal.

Como estudos de teratogênese em animais não são sempre preditivos da resposta em humanos, este medicamento deve ser utilizado durante a gravidez somente quando estritamente necessário. Procedimentos radiográficos envolvem certos riscos relacionados à exposição do feto.

A sobrecarga transitória de iodo após a administração à mãe pode induzir distireoidismo fetal se o exame ocorrer após mais de 14 semanas de amenorria. No entanto, tendo em vista a reversibilidade do efeito e benefício esperado para a mãe, a administração isolada de contraste iodado é justificável se a indicação do exame radiológico na gestante for criteriosamente avaliada.

A função tireoidiana de recém-nascidos deve ser monitorada de perto se contraste iodado foi administrado à mãe durante a gravidez.

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

Lactação: Não se sabe se o ioversol é excretado no leite humano, entretanto, muitos agentes de contraste injetáveis são excretados inalterados no leite humano. Apesar da ocorrência de reações adversas graves em lactentes não estar bem estabelecida, precauções devem ser tomadas quando meios de contraste são administrados por via intravascular em mulheres que estejam amamentando, devido às reações adversas potenciais. A interrupção temporária da amamentação deve ser considerada.

Fertilidade: estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à fertilidade em humanos. No entanto, não existem estudos clínicos adequados e bem controlados sobre a fertilidade.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não há efeito conhecido de Optiray® (ioversol) na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, devido ao risco de reações precoces, não é aconselhável dirigir ou operar máquinas durante 30 a 60 minutos após a administração de Optiray® (ioversol).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Metformina: A insuficiência renal aguda foi associada à acidose láctica em pacientes que receberam metformina no momento de um exame de raio-x envolvendo a administração parenteral de meio de contraste iodado. Portanto, em pacientes diabéticos em uso de metformina, o exame deve ser realizado e o uso de metformina interrompida a partir do momento do exame. O uso de metformina não deve ser retomado por 48 horas e só deve ser reiniciado se a função renal / creatinina sérica permanecer dentro da faixa normal.

Interleucina: A literatura relata que os pacientes que foram tratados com interleucina podem desenvolver uma taxa maior de reações adversas: erupção cutânea, hipotensão, oligúria e insuficiência renal.

Diuréticos: Em caso de desidratação induzida por diuréticos, os pacientes apresentam risco aumentado de insuficiência renal aguda, especialmente quando usam doses importantes de meio de contraste iodado.

Vasopressores: A injeção arterial de um meio de contraste não deve ser feita após a administração de vasopressores, pois eles potencializam fortemente os efeitos neurológicos.

Outras medicações não devem ser misturadas com Optiray® (ioversol).

Interações com testes laboratoriais

Os resultados de estudos de iodo ligado à proteína (PBI) e de captação de iodo radioativo, que dependem da estimativa de iodo, não refletem exatamente a função da tireoide por até 16 dias após a administração de meio de contraste iodado. Entretanto, os testes de função da tireoide que não dependem de estimativa de iodo, como a captação de T3 e ensaios de tiroxina (T4) livre ou total, não são afetados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura inferior a 30°C. Variações permitidas entre 15°- 30°C. Proteger da luz. O prazo de validade do Optiray® é de 24 meses após a data de fabricação.

As formulações de Optiray® são soluções transparentes, incolores a levemente amareladas e não contêm partículas sólidas não dissolvidas. Não deve ocorrer cristalização em temperatura ambiente.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Como com todo agente de contraste radiopaco, deve-se utilizar a menor dose necessária para obter uma visualização adequada. Uma dose menor pode reduzir a possibilidade de ocorrência de uma reação adversa. A maioria dos procedimentos não requer o uso do volume máximo ou da concentração máxima do Optiray®. A combinação de volume e concentração do Optiray® a ser usada deve ser individualizada de acordo com fatores como: idade, peso corpóreo, tamanho do vaso e velocidade do fluxo sanguíneo dentro do vaso. Outros fatores como patologias anteriores, grau e extensão da opacificação requerida, estrutura(s) ou área(s) a ser examinado, processo da possível patologia que está afetando o paciente e equipamento e técnicas empregados devem ser considerados. Nos ensaios clínicos, as doses máximas de procedimento indicadas a seguir não foram excedidas. Portanto, eles devem ser considerados recomendações.

- OPTIRAY deve ser administrado apenas pela via intravascular
- Técnicas estéreis devem ser empregadas em todas as injeções vasculares envolvendo meios de contraste.
- Como em qualquer meio de contraste, recipientes de vidro e de plástico devem ser inspecionados antes do uso para assegurar que quebra ou outros danos não ocorreram durante o transporte e manuseio. Todos os recipientes devem ser inspecionados quanto à integridade do fechamento. Recipientes danificados não devem ser usados
- É aconselhável que agentes de contraste iodados administrados por via intravascular estejam na temperatura ambiente ou próximo à temperatura do corpo quando injetados.
- A retirada de agentes de contraste de seus frascos deve ser realizada sob estritas condições de assepsia, utilizando somente seringas e dispositivos de transferência estéreis. Agentes de contraste transferidos de seus frascos originais devem ser utilizados imediatamente.
- **Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.** Caso seja detectada a presença de partículas estranhas ou alteração acentuada da cor, descarte-o. As formulações do Optiray® são fornecidas em frascos de dose única. Descartar a porção não utilizada.
- Como com todos os meios de contraste, outros fármacos não devem ser misturados com a solução de ioversol devido ao potencial de incompatibilidade química.
- Evite extravasamento ao injetar OPTIRAY; especialmente em pacientes com doença arterial ou venosa grave
- Se durante a administração ocorrer uma reação adversa, interromper a injeção até que a mesma tenha cessado.
- Se for utilizado equipamento não descartável, cuidados especiais devem ser tomados no sentido de prevenir a contaminação com resíduos de agentes de limpeza.

- Se ocorrer congelamento do frasco ou cristalização do contraste, o frasco e seu conteúdo devem ser descartados.
- **Os pacientes devem estar bem hidratados antes da administração do Optiray® (ioversol) injetável.**

Optiray® pode ser armazenado em um aquecedor de meio de contraste com ar circulante até 40 °C, por até um mês. Caso o produto não seja utilizado após a permanência de um mês no aquecedor, deverá ser destruído. Para períodos maiores do que um mês, armazenar em temperatura inferior a 30 °C. No transporte, temperatura permitida entre 15 e 30 °C. Não reprocessar a embalagem plástica devido à possibilidade de dano da seringa.

ANGIOGRAFIA GERAL

A visualização do sistema cardiovascular pode ser realizada por qualquer técnica radiológica aceitável. Como a angiografia intravenosa digital por subtração (ADS-IV) requer ajustes no método de administração, este procedimento está descrito separadamente.

Arteriografia Cerebral

Precauções Adicionais e Reações Adversas: É aconselhável extrema cautela em pacientes com arteriosclerose avançada, hipertensão grave, descompensação cardíaca, senilidade, trombose cerebral recente ou embolia e enxaqueca. As reações cardiovasculares que podem ocorrer com alguma frequência são bradicardia e aumento ou diminuição da pressão arterial. As reações neurológicas que podem ocorrer são: convulsões, sonolência, parestesia transitória e distúrbios leves da visão.

Em estudos clínicos controlados de exames de arteriografia cerebral, as reações do sistema nervoso central relacionadas com o uso do Optiray® que ocorreram com frequência superior a 1%, foram: dor de cabeça, bradicardia, flutuação da pressão arterial, desorientação, náusea e vertigem.

Dose e administração: Optiray® 320 ou Optiray® 240 são recomendados para esse procedimento. A injeção usual para visualização da carótida ou artérias vertebrais é 2 a 12 mL, podendo ser repetida, se necessário. A injeção no arco aórtico para estudo simultâneo de quatro vasos requer 20 a 50 mL. A dose total do procedimento não deve ultrapassar 200 mL.

Arteriografia Periférica

Precauções adicionais: A artéria a ser injetada deve apresentar pulsação. Na presença de tromboangite obliterante ou infecção ascendente associada com isquemia grave, a angiografia deve ser realizada com extrema cautela.

Dose e administração: Optiray® 350 ou Optiray® 320 são recomendados para este procedimento. Os volumes de injeção individuais para visualização de várias artérias periféricas são:

Vazão da aorta ilíaca60 mL (variando entre 20 e 90mL)
Ilíaca comum, femoral40 mL (variação entre 10 e 50mL)
Subclávica, braquial.....20 mL (variação entre 15 e 30mL)

Essas doses podem ser repetidas, se necessário. A dose total do procedimento não deve exceder 250 mL.

Arteriografia Renal e Visceral e Aortografia

Precauções adicionais e efeitos adversos: no exame de aortografia, dependendo da técnica empregada, os riscos deste procedimento também incluem: lesão da aorta e órgãos vizinhos, punção pleural, dano renal incluindo infarto e necrose tubular aguda com oligúria e anúria, hemorragia retroperitoneal pela aproximação translombar e lesão na coluna espinal e patologias associadas com a síndrome de mielite transversa.

Sob condições de circulação aórtica mais lenta há um aumento da probabilidade da aortografia causar espasmo muscular. Complicações neurológicas sérias ocasionais, incluindo paraplegia também foram relatadas em pacientes com obstrução da aorta ilíaca, obstrução arterial femoral, compressão abdominal, hipotensão, hipertensão, anestesia espinal e injeção de vasopressores para aumentar o contraste. Nestes pacientes a concentração, o volume e o número de injeções repetidas do meio de contraste devem ser mantidos em níveis mínimos, com intervalos apropriados entre as injeções. A posição do paciente e da ponta do cateter deve ser cuidadosamente monitorada.

Entrada de grande dose de contraste na artéria renal pode causar, mesmo na ausência de sintomas, albuminúria, hematuria, elevação da creatinina e nitrogênio ureico. Geralmente, ocorre retorno rápido e completo da função.

Dose e administração: Optiray® 320 é recomendado para exames de arteriografia visceral, renal e aortografia. Os volumes individuais de injeção para visualização da aorta e de várias artérias viscerais são os seguintes:

Aorta45 mL (variação entre 10 e 80 mL)
Artéria celiaca45 mL (variação entre 12 e 60 mL)
Artéria mesentérica superior45 mL (variação entre 15 e 60 mL)
Artéria mesentérica inferior ou renal.....9 mL (variação entre 6 e 15 mL)

Essas doses podem ser repetidas, se necessário. A dose total do procedimento não deve ultrapassar 250 mL.

Arteriografia Coronariana e Ventriculografia Esquerda

Precauções adicionais: Os pré-requisitos obrigatórios para o procedimento são: pessoal especializado, aparelho de monitoração do ECG e instalações adequadas para ressuscitação e cardioversão. Eletrocardiogramas e sinais vitais devem ser rotineiramente monitorados durante o procedimento.

Reações adversas: Em estudos clínicos controlados de arteriografia coronariana com ventriculografia esquerda utilizando Optiray, não foram verificadas reações do sistema cardiovascular consideradas relacionadas ao uso do contraste e com frequência maior que 1%.

Dose e administração: Optiray® 350 ou Optiray® 320 são recomendados para este procedimento. Os volumes de injeção individuais para visualização das artérias coronárias e do ventrículo esquerdo são:

Artéria coronária esquerda 8 mL (variação entre 2 e 10 mL)

Arteria coronária direita..... 6 mL (variação entre 1 e 10 mL)
 Ventrículo esquerdo..... 40 mL (variação entre 30 e 50 mL)

Essas doses podem ser repetidas, se necessário. A dose total para os procedimentos combinados não deve ultrapassar 250 mL. Quando grandes volumes individuais são administrados, como na ventriculografia e aortografia, sugere-se um intervalo de vários minutos entre cada injeção para permitir o abrandamento de qualquer distúrbio hemodinâmico.

Angiocardiografia Pediátrica

Precauções adicionais: Os pré-requisitos obrigatórios para o procedimento são: pessoal especializado, aparelho de monitoração do ECG e instalações adequadas para ressuscitação e cardioversão imediatas. Eletrocardiogramas e sinais vitais devem ser rotineiramente monitorados durante o procedimento. Pacientes pediátricos com maior risco de sofrer eventos adversos durante a administração do meio de contraste incluem aqueles com asma, sensibilidade à medicação e/ou alérgenos, insuficiência cardíaca congestiva, creatinina sérica maior que 1,5 mg/dl, ou aqueles com menos de 12 meses de idade.

Dose e administração: Optiray® 350 ou Optiray® 320 são recomendados para este procedimento. Para uma única injeção ventricular de Optiray 350 ou Optiray 320, a dose usual é 1,25 mL/kg, com variação de 1 mL/kg a 1,5 mL/kg. Quando múltiplas injeções são aplicadas, a dose total administrada não deve exceder 5 mL/kg até um volume total de 250 mL.

Venografia

Precauções adicionais: Cuidados especiais são requeridos quando a venografia é realizada em pacientes com suspeita de trombose, flebite, doença isquêmica grave, infecção local ou sistema venoso totalmente obstruído. Com a finalidade de diminuir o extravasamento durante a injeção, é recomendada a observação por fluoroscopia.

Dose e administração: Optiray® 240, Optiray® 320 ou Optiray® 350 são recomendados para este procedimento. A dose usual é 50 a 100 mL por extremidade, com volumes maiores ou menores indicados em alguns casos. A dose não deve exceder 250 mL. Após o procedimento, o sistema venoso deve ser lavado com solução de cloreto de sódio injetável ou dextrose a 5% em água. Massagem e elevação dos membros são úteis para eliminar o meio de contraste das extremidades.

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Optiray® 350, Optiray® 320 ou Optiray® 240 são recomendados para exames de tomografia computadorizada do crânio e do corpo.

Imagem por exames de tomografia computadorizada do crânio

Tumores: Optiray pode ser usado para investigar a presença e a extensão de patologias com certas malignidades como gliomas, incluindo gliomas malignos, glioblastomas, astrocitomas, oligodendrogliomas e gangliomas, ependimomas, meduloblastomas, meningiomas, neuromas, pinealomas, adenomas da hipófise, craniofaringiomas, germinomas e lesões metastáticas. O benefício do realce do contraste para investigação do espaço retrobulbar e em casos de glioma infiltrativo ou de grau baixo não foi demonstrado. Em casos onde as lesões estão calcificadas há menor probabilidade de realce. Após tratamento, os tumores podem mostrar realce diminuído ou ausente. A opacificação da vermis inferior após a administração do meio de contraste resultou em diagnóstico falso-positivo em vários estudos normais.

Condições não neoplásicas: Optiray pode beneficiar o realce de lesões não neoplásicas. Infartos cerebrais de início recente podem ser melhor visualizados com o realce do contraste, enquanto alguns infartos são obscurecidos quando o meio de contraste é utilizado. O uso de meios de contraste iodados resulta em realce do contraste em cerca de 60% dos infartos cerebrais estudados, de uma a quatro semanas após o aparecimento dos sintomas.

Sítios ativos de infecção também podem ser realçados após a administração de meio de contraste.

Malformações arteriovenosas e aneurismas serão opacificados com contraste. No caso destas lesões vasculares, o realce é dependente, provavelmente, do teor de iodo no pool sanguíneo. Hematomas e sangramentos intraparenquimatosos raramente mostram realce de contraste. Entretanto, em casos de coágulos intraparenquimatosos, para os quais não há explicação clínica óbvia, a administração de meios de contraste pode auxiliar no esclarecimento da possibilidade de malformação arteriovenosa associada.

Dose e administração:

Adultos: em adultos a dose usual é 50 a 150 mL de Optiray® 350 ou Optiray® 320 ou 100 a 250 mL de Optiray® 240. O exame pode ser realizado logo após a administração intravenosa. A dose não deve exceder 150 mL de Optiray® 350 ou Optiray® 320 ou 250 mL de Optiray® 240.

Crianças: a dose recomendada é de 1 mL/kg a 3 mL/kg de Optiray® 320.

Imagem por exames de tomografia computadorizada do Corpo

Optiray pode ser utilizado para realce de imagens de exames de tomografia computadorizada para detecção e avaliação de lesões no fígado, pâncreas, rins, aorta, mediastino, pelve, cavidade abdominal e espaço retroperitoneal.

O realce de imagens de exames de tomografia computadorizada com Optiray pode ser benéfico em estabelecer o diagnóstico de certas lesões nestes sítios com garantia maior do que é possível com a TC isolada. Em outros casos, o agente de contraste pode permitir a visualização de lesões não vistas com a TC isolada (ex.: tumores extensos) ou pode auxiliar a definir lesões suspeitas identificadas com TC sem o uso de meio de contraste. (ex.: cisto pancreático).

Dose e administração: Adultos: Optiray® 350, Optiray® 320 ou Optiray® 240 podem ser administrados por injeção em bolus, infusão rápida ou uma combinação de ambas. As doses usuais estão resumidas na tabela a seguir:

	Injeção em bolus	Infusão
Optiray® 350	25 a 75 mL	50 a 150 mL
Optiray® 320	25 a 75 mL	50 a 150 mL
Optiray® 240	35 a 100 mL	70 a 200 mL

A dose não deve exceder 150 mL de Optiray® 350 ou de Optiray® 320 ou 250 mL de Optiray® 240.

Crianças: a dose recomendada é de 1 mL/kg a 3 mL/kg de Optiray® 320, com uma dose usual de 2 mL/kg.

ANGIOGRAFIA INTRAVENOSA DIGITAL POR SUBTRAÇÃO (ADS-IV)

A angiografia intravenosa digital por subtração (ADS-IV) é uma modalidade radiográfica que fornece imagens dinâmicas do sistema arterial após injeção intravenosa do meio de contraste iodado, através do uso de intensificador de imagens, realce do contraste iodado e do processamento digital da imagem. A subtração das imagens obtidas antes e durante a “primeira passagem arterial” do meio de contraste injetado produz imagens que são destituídas de ossos e tecidos moles.

A ADS-IV é mais frequentemente usada para examinar o coração, enxertos de by-pass coronariano, artérias pulmonares, artérias da circulação braquiocéfálica, arco aórtico, aorta abdominal e suas ramificações maiores, a artéria íliaca e as artérias das extremidades.

Preparação do paciente

Não é requerida nenhuma preparação especial do paciente para a ADS-IV, entretanto, é aconselhável que os pacientes estejam bem hidratados antes do exame.

Precauções

Em adição às precauções gerais previamente descritas, os riscos associados com a ADS-IV são usualmente os mesmos que acompanham o procedimento de cateterismo e incluem injeções intramurais, dissecação de vasos e extravasamento para o tecido. O risco potencial pode ser reduzido quando pequenas injeções de teste do meio de contraste são feitas sob observação fluoroscópica para assegurar que a ponta do cateter esteja corretamente posicionada e, no caso de localização periférica, que a veia seja de tamanho adequado.

Movimentos do paciente, incluindo respiração e deglutição, podem resultar em erro de registro levando à degradação da imagem e produzindo um estudo não passível de diagnóstico.

Dose

Optiray 350 pode ser injetado na via central, na veia cava superior ou inferior ou átrio direito, ou periféricamente em veia antecubital.

Para injeções centrais, os cateteres devem ser introduzidos na fossa antecubital, tanto na veia cefálica como na basilíca, ou na perna, na veia femoral, e avançando para o segmento distal da veia cava correspondente. Para injeção periférica, o cateter é introduzido na fossa antecubital em veias do braço de tamanho apropriado. Com a finalidade de reduzir o potencial de extravasamento durante a injeção periférica, um cateter plástico de aproximadamente 20 cm de comprimento e de calibre apropriado deve ser utilizado. Dependendo da área a ser examinada, a dose usual varia de 30 a 50 mL. As injeções podem ser repetidas conforme necessário.

A dose total do procedimento não deve exceder 250 mL.

A velocidade da injeção varia de acordo com o sítio de localização do cateter plástico e com o tamanho do acesso venoso. Injeções com cateter central são geralmente feitas com velocidade variando entre 10 a 30 mL/segundo. As injeções periféricas são realizadas, geralmente, na velocidade de 12 a 20 mL/segundo. Como o meio de contraste pode permanecer na veia do braço por um período prolongado, é recomendado lavar a veia imediatamente com um volume apropriado (20 a 250 mL) de cloreto de sódio injetável ou dextrose a 5% em água.

UROGRAFIA INTRAVENOSA

Dose e administração: Optiray® 350, Optiray® 320 ou Optiray® 240 são recomendados para exames de urografia excretora de rotina e de doses altas. A desidratação preparatória é perigosa e pode contribuir para insuficiência renal aguda (ver **PRECAUÇÕES**).

Adultos: a dose usual para exames de urografia excretora de rotina em adultos é 50 a 75 mL de Optiray® 350, Optiray® 320 ou 75 a 100 mL de Optiray® 240. Doses maiores podem ser indicadas para obter melhores resultados quando é esperada uma visualização ruim (ex.: pacientes idosos ou pacientes com disfunção renal). Nestes pacientes, uma urografia de dose alta pode ser preferível, utilizando Optiray® 350 na dose de 1,4 mL/kg (máximo de 140 mL), Optiray® 320 na dose de 1,5 a 2 mL/kg (máximo de 150 mL) ou Optiray® 240 na dose de 2 mL/kg (máximo de 200 mL).

Crianças: Optiray® 320 na dose de 0,5 mL/kg de peso corpóreo produz uma opacificação diagnóstica do trato excretor urinário. A dose usual para crianças é de 1 mL/kg a 1,5 mL/kg. A dose para crianças deve ser administrada em proporção à idade e ao peso corpóreo. A dose total administrada não deve exceder 3 mL/kg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas após o uso de formulações de Optiray® (ioversol) são geralmente independentes da dose administrada. Geralmente são leves a moderadas, de curta duração e se resolvem espontaneamente (sem tratamento). Entretanto, mesmo reações adversas leves podem ser a primeira indicação de uma reação generalizada grave que pode ocorrer raramente após o meio de contraste iodado. Essas reações graves, com risco de morte e fatais, afetarão principalmente o sistema cardiovascular.

A maioria das reações adversas ao Optiray® (ioversol) ocorrem minutos após a administração. No entanto, as reações de hipersensibilidade relacionadas com o contraste podem ocorrer com um atraso de algumas horas até vários dias.

As injeções de meio de contraste são frequentemente associadas com sensações de calor e dor.

As reações adversas a medicamentos podem ser classificadas da seguinte forma:

- Hipersensibilidade ou reações anafilatóides são geralmente leves a moderadas com sintomas como erupção cutânea, prurido, urticária, rinite e bolhas. Estes sintomas podem ocorrer independentemente da dose e via de administração e podem ser os primeiros sinais de um choque em evolução com sintomas como diminuição pronunciada da pressão arterial, taquicardia, dispneia, palidez e diminuição da consciência. Casos fatais foram relatados.
- Reações vasovagais com sintomas que variam de tontura e hipotensão a síncope. As reações vasovagais podem ser causadas pelo meio de contraste ou pelo procedimento.
- Os efeitos colaterais cardiológicos durante o cateterismo cardíaco podem incluir alterações no ECG, arritmia, distúrbios de condutividade, bem como espasmo coronário. Essas reações podem ser causadas pelo meio de contraste ou pelo procedimento.

- Reações nefrotóxicas com insuficiência renal aguda podem ocorrer em pacientes com lesão renal preexistente.
- Reações neurotóxicas após injeção intra-arterial do meio de contraste como confusão, distúrbios visuais, convulsões ou ataques. Os sintomas são geralmente transitórios e diminuem espontaneamente em várias horas. Pacientes com lesão preexistente da barreira hematoencefálica apresentam risco aumentado de desenvolver reações neurotóxicas.
- Podem ocorrer reações locais no local da injeção, incluindo erupções cutâneas, inchaço, inflamação e edema. Essas reações ocorrem provavelmente na maioria dos casos devido ao extravasamento do agente de contraste. A parvasação prolongada pode exigir tratamento cirúrgico.

Em estudos clínicos controlados, duplo-cegos, significativamente menos sensações de calor e dor foram associadas com a injeção de Optiray que com iotalamato de meglumina, diatrizoato de meglumina e diatrizoato de sódio.

Quando Optiray foi usado em estudos clínicos duplo-cegos em arteriografia coronariana e ventriculografia, ocorreram alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas com menos frequência e severidade com a injeção de ioversol do que com diatrizoato de meglumina e diatrizoato de sódio.

Após injeção na artéria coronária e no ventrículo esquerdo, os parâmetros eletrocardiográficos foram menos afetados com Optiray do que com injeção de diatrizoato de meglumina e diatrizoato de sódio. Esses parâmetros incluíram bradicardia, taquicardia, amplitude da onda- T, depressão ST e elevação ST.

Optiray também mostrou causar menos alterações na função cardíaca e na pressão arterial do que os meios iônicos convencionais, incluindo débito cardíaco, pressão sistólica ventricular esquerda e pressão diastólica final, pressão sistólica ventricular direita e pressão sistólica da artéria pulmonar e decréscimo na pressão sanguínea sistólica e diastólica.

Reações de hipersensibilidade sistêmica, graves, com risco de morte, tais como rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos foram relatadas em pacientes que receberam Optiray. Manifestações de hipersensibilidade imediatas ou tardias, tais como, febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo se o rash não for evidente. Se tais sinais ou sintomas estiverem presentes os pacientes devem ser avaliados imediatamente.

A tabela descrita a seguir, de incidência de reações é baseada em ensaios clínicos com formulações do Optiray em 2.098 pacientes. Esta lista inclui todas as reações adversas que foram coincidentes com a administração de ioversol, independentemente de serem atribuídas diretamente ao uso do contraste ou ao procedimento. As reações estão listadas por sistema orgânico e em ordem decrescente de ocorrência. Reações significativamente mais graves estão listadas antes das outras em um sistema independente da frequência.

Frequência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	Muito comum
> 1/100 e ≤ 1/10 (> 1% e ≤ 10%)	Comum (frequente)
> 1/1.000 e ≤ 1/100 (> 0,1% e ≤ 1%)	Incomum (Infrequente)
> 1/10.000 e ≤ 1/1.000 (> 0,01% e ≤ 0,1%)	Rara
≤ 1/10.000 (≤ 0,01%)	Muito rara
Desconhecida	Sintomas originados apenas de relatos espontâneos

As seguintes reações adversas foram notificadas após a administração de Optiray® em ensaios clínicos e durante o período pós-comercialização.

Classificação por sistemas de órgãos	Frequência: reação adversa
Infecções	Rara: rinite
Distúrbios do sistema imunológico	Muito rara: reação anafilatoide (hipersensibilidade) Desconhecida: Choque anafilático;
Distúrbios endócrinos	Desconhecida: Hipotireoidismo *
Distúrbios psiquiátricos	Muito rara: agitação, ansiedade, estado de confusão
Distúrbios do sistema nervoso	Incomum: tontura, alterações no paladar, dor de cabeça e parestesia Rara: síncope; tremor Muito rara: Afasia; hipoestesia; perda da consciência; sonolência Desconhecida: Amnésia; discinesia; convulsão, encefalopatia induzida por contraste.

Distúrbios oculares	Rara: Visão embaçada Muito rara: Conjuntivite alérgica (incluindo irritação ocular, hiperemia ocular, olhos lacrimejantes, edema de conjuntiva) Rara: lacrimagem, edema periorbital Desconhecida: Cegueira transitória
Distúrbios de ouvido e labirinto	Rara: vertigem Muito rara: Zumbido
Distúrbios cardíacos	Rara: Taquicardia Muito rara: Arritmia, angina; bradicardia Desconhecida: Arteriospasma coronário; parada cardíaca; extra-sístole; palpitação; fibrilação ventricular, Síndrome de Kounis
Distúrbios vasculares	Raro: rubor; hipotensão Muito rara: Hipertensão; flebite Desconhecida: Choque; trombose; vasoespasma; cianose; palidez
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Incomum: espirros Rara: Tosse; dispneia; edema laríngeo; obstrução laríngea (incl. aperto de garganta, estridor); laringospasmo; tosse, congestão nasal, irritação garganta Muito rara: Hipóxia; edema pulmonar Desconhecida: Asma; broncoespasmo; disfonia; parada respiratória
Distúrbios gastrointestinais	Comum: náusea Incomum: Vômitos Rara: Boca seca Muito rara: dor abdominal; disfagia; Hipersecreção salivar; edema de língua Desconhecida: Diarreia
Desordens de pele e tecido subcutâneo	Incomum: Urticária; eritema, prurido Rara: rash Muito rara: Angioedema; hiperidrose (incl. suor frio) Desconhecida: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA); Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS); Síndrome de Stevens Johnson (SJS) / Necrólise epidérmica tóxica (NET)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Muito Rara: espasmos musculares
Transtornos psiquiátricos	Muito rara: Agitação; ansiedade; estado de confusão
Distúrbios renais e urinários	Rara: Urgência miccional Muito rara: Lesão renal aguda Desconhecida: Anúria; Disúria
Distúrbios congênitos, familiares ou genéticos	Desconhecida: hipotireoidismo congênito
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum: Sensação de calor Comum: Dor Rara: Calafrios; edema facial; sensação de frio; arrepios Muito rara: Condições astênicas; dor no peito; fadiga; reações no local da injeção (incl. dor, eritema e hemorragia até necrose especialmente após extravasamento); mal-estar; edema; lentidão Desconhecida: Pirexia
Investigações	Incomum: aumento de pressão arterial Muito rara: eletrocardiograma anormal

*** População pediátrica**

Disfunção da tireoide é observada em crianças após administração de agentes radiopacos iodados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema VIGIMED, disponível no portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Os efeitos adversos da superdosagem ameaçam a vida e afetam principalmente os sistemas cardiovascular e respiratório. O

tratamento da superdosagem consiste basicamente em dar suporte para todas as funções vitais e pronta instituição de terapia sintomática.

O ioversol não se liga às proteínas plasmáticas ou séricas e é, portanto, dialisável.

Os valores de DL₅₀ (gramas de iodo/Kg) para ioversol IV em animais foram: 17 (camundongos) e 15 (ratos).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.1398.0036

Optiray® Frascos

Produzido por:

Liebel-Flarsheim Company LLC - Raleigh, NC – EUA

Registrado e Importado por:

Guerbet Imagem do Brasil Ltda.

Rua George Ohm, 206 – cjs 123 e 124 – Torre A, São Paulo, SP – Brasil

CNPJ: 30.153.811/0001-93

Ou

Registrado e Produzido por:

Guerbet Imagem do Brasil Ltda.

Rua George Ohm, 206 – cjs 123 e 124 – Torre A, São Paulo, SP – Brasil

CNPJ: 30.153.811/0001-93

Optiray® Seringas

Produzido por:

Liebel-Flarsheim Company LLC - Raleigh, NC – EUA

Importado e Registrado por:

Guerbet Imagem do Brasil Ltda.

Rua George Ohm, 206 – cjs 123 e 124 Torre A, São Paulo, SP – Brasil

CNPJ: 30.153.811/0001-93

SAC: 0800 026 12 90

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.
USO RESTRITO A ESTABELECIDAMENTOS DE SAÚDE**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/02/2026.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/07/2014	0517027/14-3	10458-MED. NOVO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12					Contraindicações; advertências e precauções; interações medicamentosas;	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
01/07/2014	0519041/14-0	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					Somente ajustes ortográficos sem alteração de conteúdo.	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
29/10/2014	0972423/14-1	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					Somente ajustes ortográficos sem alteração de conteúdo.	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
14/08/2015	0722405/15-2	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12					Precauções e advertências; Dizeres legais.	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
06/12/2018	1152784/18-6	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/09/2017	1953054/17-4	7158 – MEDICAMENTOS E INS. FARMACÊUTICOS (Alteração na AFE) – IMPORTADORA – Razão social.	11/10/2017	Dizeres legais	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
			18/07/2018	0579215/18-1	7162 - AFE - ALTERAÇÃO - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - IMPORTADORA – Endereço Matriz	31/10/2018			
20/05/2019	0444388/19-8	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/03/2019	0266355/19-4	1337 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Correção de Dados na Base	24/04/2019	Composição	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
			N/A	N/A	N/A	N/A	Eventos Adversos – Atualização frase de “NOTIVISA” para “VIGIMED”		
11/09/2019	2147636/19-5	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/09/2019	2111379/19-3	7115 - AFE/AE - ALTERAÇÃO - RESPONSÁVEL TÉCNICO (AUTOMÁTICO)	04/09/2019	Dizeres legais	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”

10/12/2019	3414692/19-0	10451-Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/05/2019	0473056/19-9	11041 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento estéril	10/12/2019	Dizeres legais	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
30/08/2021	3415925/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações Adversas – reestruturação do item conforme último CCDS global. Alteração do número de contato do SAC.	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
12/08/2022	4548477/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2022	4287845/22-6	70798 - AFE - alteração - medicamentos e/ou insumos farmacêuticos - endereço matriz	14/07/2022	Dizeres legais	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
04/11/2022	4905562/22-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS (atualização relacionada ao CCSI V2.1)	Todas as apresentações de Optiray 320 citadas no item “APRESENTAÇÕES”
08/03/2023	0233955/23-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
28/03/2023	0310089/23-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9.REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”
03/05/2023	0442952/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. CONTRAINDICAÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações citadas no item “APRESENTAÇÕES”

30/08/2024	1199970/24-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	0389466/24-7	28/03/2024	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	27/05/2024	Dizeres Legais	VP/VPS	Todas as apresentações de Optiray citadas no item “APRESENTAÇÕES”
09/02/2026	0132908/26-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	1271421/25-9	24/09/2025	1440 Medicamento novo - solicitação de transferência de titularidade de Registro (incorporação de empresa)	07/11/2025	Dizeres Legais	VP/VPS	Todas as apresentações de Optiray citadas no item “APRESENTAÇÕES”
25/02/2026	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9.REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações de Optiray citadas no item “APRESENTAÇÕES”