

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ferdigfylt sprøyte

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, svarer til 500 mikromol.

Hver sprøyte på 10 ml inneholder 3309 mg gadoversetamid, svarende til 5 millimol.

Hver sprøyte på 15 ml inneholder 4963,5 mg gadoversetamid, svarende til 7,5 millimol.

Hver sprøyte på 20 ml inneholder 6618 mg gadoversetamid, svarende til 10 millimol.

Hver sprøyte på 30 ml inneholder 9927 mg gadoversetamid, svarende til 15 millimol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

20 ml oppløsning inneholder 28,75 mg natrium.

30 ml oppløsning inneholder 43,13 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Hetteglass

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, svarer til 500 mikromol.

Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 3309 mg gadoversetamid, svarende til 5 millimol.

Hvert hetteglass på 15 ml inneholder 4963,5 mg gadoversetamid, svarende til 7,5 millimol.

Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 6618 mg gadoversetamid, svarende til 10 millimol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

20 ml oppløsning inneholder 28,75 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Hetteglass

Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass.

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

pH: 6,0 – 7,5

Osmolalitet (37 °C): 1000 – 1200 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Optimark er indisert til bruk ved magnetisk resonanstomografi (MRI) av sentralnervesystemet (CNS) og leveren. Legemidlet gir kontrastforsterkning og bedre visualisering og hjelper med karakterisering av fokale lesjoner og unormale strukturer i CNS og leveren hos voksne pasienter og barn fra to års alder med kjent patologi eller svært mistenkelig patologi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Optimark skal bare gis av leger som har erfaring med klinisk MRI.

Nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtuber og ventilator må være umiddelbart tilgjengelig til bruk ved akutte nødstilfeller.

Dosering

Legemidlet skal gis som intravenøs bolusinjeksjon gjennom et perifert venekateter i en dose på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) kroppsvekt. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet etterfølges injeksjonen av en skylling med 5 ml natriumklorid injeksjonsvæske, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Bildetakingsprosedyren bør fullføres i løpet av 1 time etter administrasjon av kontrastmidlet.

Gjentatt dosering

Ved kranial MRI kan det gis ytterligere en bolusinjeksjon på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) innen 30 minutter etter den første injeksjonen hos personer med normal nyrefunksjon da dette kan gi økt diagnostisk utbytte av undersøkelsen hvis det fortsatt foreligger sterk klinisk mistanke om en lesjon til tross for en enkelt dose kontrastforsterket MRI, eller dersom mer nøyaktig informasjon om antallet, størrelsen eller omfanget av eventuelle lesjoner kan påvirke behandlingen av pasienten. Sikkerheten av gjentatte doser er ikke fastslått hos barn og ungdom (fra to år og eldre), hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller eldre. Gjentatt dosering anbefales ikke i disse populasjonene. Begrensede data fra andre gadoliniumholdige kontrastmidler tyder på at injeksjon av en dose på 300 mikromol Optimark per kg kroppsvekt kan gi høyere diagnostisk sikkerhet ved en MRI-undersøkelse for å utelukke ytterligere kraniale metastaser hos en pasient med kjent resektabel metastase.

Pediatrisk populasjon

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet hos barn over to år.

Optimark er kontraindisert hos nyfødte opp til 4 ukers alder (se pkt. 4.3).

Optimark er ikke anbefalt til barn under to år ettersom sikkerhet, effekt og innvirkning på ufullstendig utviklet nyrefunksjon ikke er studert i denne aldersgruppen.

Eldre (65 år og eldre)

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet. Det bør utvises varsomhet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Optimark er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade og til pasienter som har fått levertransplantasjon eller hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon (se punkt 4.3). Optimark bør kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ved en dose som ikke overstiger 0,1 mmol/kg kroppsvekt (se punkt 4.4). Det bør ikke brukes mer enn en dose i løpet av en scanneprosedyre. På grunn av manglende informasjon om gjentatt administrering bør ikke injeksjoner med Optimark gis gjentatte ganger med mindre oppholdet mellom injeksjonene er på minst 7 dager.

Administrasjonsmåte

Midlet administreres som en perifer, intravenøs bolusinjeksjon. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet må injeksjonen følges av skylling med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Det anbefales bruk av et fleksibelt innlagt venekateter, se pkt. 4.4. Optimark må ikke administreres med autoinjeksjon til barn mellom 2 og 11 år (se pkt. 4.4).

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet.

Beholderen og oppløsningen skal inspiseres før bruk som beskrevet i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor gadoversetamid eller overfor andre midler som inneholder gadolinium eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Optimark er kontraindisert

- hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade
- hos pasienter som har fått levertransplantasjon eller
- hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon og
- hos nyfødte opp til 4 ukers alder (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som med alle paramagnetiske kontrastmidler kan forsterkning av MRI med gadoversetamid svekke visualiseringen av eksisterende lesjoner. Noen av disse lesjonene kan sees på MRI uten kontrast. Det bør derfor utvises forsiktighet ved tolking av en kontrastforsterket skanning hvis det ikke også er tatt MRI uten kontrastmiddel.

Før undersøkelsen er det viktig å passe på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner og andre idiosynkratiske reaksjoner kan også oppstå ved bruk av gadoversetamid. Disse reaksjonene kan gi seg utslag i kardiovaskulære og respiratoriske reaksjoner og hudreaksjoner (se pkt. 4.8). De fleste av disse reaksjonene oppstår innen en halv time etter administreringen av kontrastmidlet. Som med alle andre kontrastmidler i samme klasse kan det i sjeldne tilfeller oppstå forsinkede reaksjoner (etter flere timer eller dager); ingen slike reaksjoner ble imidlertid rapportert i de kliniske studiene som ble utført.

Ved overfølsomhetsreaksjoner skal administreringen av kontrastmidlet avsluttes umiddelbart, og om nødvendig skal intravenøs behandling startes.

Undersøkelsen skal utføres under tilsyn av lege, og det anbefales innsettelse av et fleksibelt innlagt kateter. For å kunne reagere raskt et i nødstilfelle må nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og respirator være umiddelbart tilgjengelig.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er økt i følgende tilfeller:

- pasienter med allergisk disposisjon
- pasienter med bronkialastma; hos disse pasientene er det særlig risikoen for bronkospasme som er økt
- pasienter med tidligere reaksjoner på kontrastmidler, inkludert tidligere reaksjon på jodholdige kontrastmidler

Før injeksjon av kontrastmidler bør pasienten spørres om vedkommende har noen allergier (f.eks. allergier mot sjømat eller legemidler, høysnue, urtikaria), om vedkommende er overfølsom overfor kontrastmidler, og om vedkommende har bronkialastma. Premedisinering med antihistaminer og/eller glukokortikoider kan overveies.

Pasienter som tar betablokkere

Det bør tas hensyn til at pasienter som bruker betablokkere, kan være refraktære overfor standardbehandling av overfølsomhetsreaksjoner med betaagonister.

Pasienter med kardiovaskulær sykdom

I denne pasientgruppen kan overfølsomhetsreaksjonene være alvorlige. Særlig hos pasienter med alvorlig hjertesykdom (f.eks. alvorlig hjertesvikt, koronararteriesykdom) kan kardiovaskulære reaksjoner forverres. Slike reaksjoner ble imidlertid ikke påvist i kliniske studier med Optimark.

Sykdommer i sentralnervesystemet

Hos pasienter som har epilepsi eller hjerneslesjoner, kan sannsynligheten for kramper under undersøkelsen være økt. Forholdsregler må tas ved undersøkelse av slike pasienter (f.eks. overvåking av pasienten), og det utstyret og de legemidlene som er nødvendig for rask behandling av mulige kramper, skal være tilgjengelig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Før Optimark gis bør alle pasienter vurderes med henblikk på nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorietester.

Det er rapportert tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) i sammenheng med bruk av Optimark og enkelte gadoliniumholdige kontrastmidler til pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade. Optimark er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. 4.3). Pasienter som gjennomgår, eller tidligere har gjennomgått levertransplantasjon har særlig risiko, siden forekomsten av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Optimark skal derfor ikke brukes til pasienter som har gjennomgått eller befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon og hos nyfødte opp til 4 ukers alder. (se pkt. 4.3).

Risikoen for utvikling av NSF hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR } 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) er ukjent, og Optimark skal derfor kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Gadoversetamid er dialyserbart. Hemodialyse kort tid etter administrering av Optimark kan være nyttig for å fjerne Optimark fra kroppen. Det foreligger ingen støttende data for at initiering av hemodialyse for forebygging eller behandling av NSF hos pasienter som ikke allerede gjennomgår hemodialyse.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, har akutt nyreskade som krever dialyse forekommet med bruk av Optimark. Risikoen for akutt nyreskade kan øke med en økt dose av kontrastmidlet. Administrer lavest mulig dose som gir tilstrekkelig avbildning.

Barn og ungdom

Optimark må ikke administreres via en automatisk injektor. Nødvendig dose skal administreres for hånd til barn mellom 2 og 11 år for å unngå utilsiktet overdosering.

Neonatale og spedbarn

Optimark skal ikke brukes til barn som er under 2 år. Sikkerhet og effektivitet er ikke undersøkt for denne aldersgruppen.

Eldre

Da clearance i nyrene av gadoversetamid kan være nedsatt hos eldre er det spesielt viktig å vurdere pasienter over 65 års alder med henblikk på nedsatt nyrefunksjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på opptil 17 ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Sprøyter på 10 ml og 15 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium, dvs. så godt som "natriumfrie".

Høyere doser inneholder 1 mmol natrium eller mer, noe som må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Ferdigfylt sprøyte

20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

30 ml av oppløsningen inneholder 43,13 mg natrium.

Hetteglass

20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

Serumjern og serumsink

Forsiktighet bør utvises da forbigående reduksjon i konsentrasjonen av jern og sink i serum har blitt observert i kliniske studier. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Det er vist at Optimark interfererer med målingen av serumkalsium ved kolorimetrisk metode med o-kresolfalein-complexone (OCP). Administrasjon av gadoversetamid gir imidlertid ikke en sann reduksjon i serumkalsium. I nærvær av gadoversetamid gir OCP-teknikken en feilaktig, lav verdi for plasmakalsium. Styrken på dette målingsartefaktet er proporsjonal med konsentrasjonen av gadoversetamid i blodet, og hos pasienter med normal nyreclearance kan nøyaktige verdier oppnås ca. 90 minutter etter injeksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil utskillelsen av gadoversetamid skje langsommere og påvirkningen på kalsiummålingen ved OCP være lenger. Gadoversetamid påvirker ikke andre metoder for måling av serumkalsium, som kolorimetrisk metode med Arsenazo III, atomisk absorpsjonsspektroskopi og induktivt koblet plasmamassespektroskopi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadoversetamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Optimark skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadoversetamid nødvendig.

Amming

Det er ukjent om gadoversetamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av gadoversetamid i melk hos dyr. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 24 timer etter at Optimark er administrert.

Fertilitet

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av reproduksjonstoksisitet. Kliniske studier av fertilitet er ennå ikke utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Optimark har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Oppgående pasienter må være oppmerksomme på at ved bilkjøring eller bruk av maskiner kan akutt svimmelhet oppstå i mindre vanlige tilfeller ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De fleste bivirkningene var av mild til moderat intensitet og av forbigående natur. De vanligste bivirkningene var dysgeusi, følelse av å være varm, hodeverk og svimmelhet.

De fleste bivirkningene som ble observert etter bruk av gadoversetamid, var bivirkninger i nervesystemet etterfulgt av generelle bivirkninger, gastrointestinale sykdommer / hud- og underhudssykdommer.

Det er rapportert om alvorlige bivirkninger, og disse omfatter anafylaktiske reaksjoner, kardiovaskulære reaksjoner og allergiske respirasjonsslidelser. Behandlingen bør være symptomatisk, og nødvendige legemidler og nødhjelpsutstyr må være umiddelbart tilgjengelig dersom det skulle oppstå et nødstilfelle.

Oversikt over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert fra kliniske studier og fra bruk av gadoversetamid etter markedsføring. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Utgått markedsføringstillatelse

Organklassesystem (MedDRA)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktisk reaksjon			
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser			Angst, søvnforstyrrelser, forvirret og desorientert		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, dysgeusi	Svimmelhet, hypoestesi, parestesi, parosmi	Konvulsjoner, tremor, somnolens, brennende følelse	Synkope	
Øyesykdommer			Erytem på øyelokket, øyesmerter, tåkesyn, konjunktivitt, okulær hyperemi		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo		
Hjertesykdommer			Palpasjoner, AV-blokk grad I, ekstrasystoler, takykardi, arytmi		
Karsykdommer		Rødming	Hypotensjon, hypertensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Nesetetthet, halsirritasjon	Dyspné, dysfoni, rhinoré, tetthet i halsen, bronkospasme, hoste, laryngealt/faryngealt ødem, faryngitt, rhinitt, nysing		
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, diaré	Hypersekresjon av spytt, abdominalsmerter, obstipasjon, munntørrehet	Oppkast	
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus, utslett	Urtikaria, kaldsvette, erytem, hyperhidrose	Periorbitalt ødem	Nefrogen systemisk fibrose (NSF)
Sykdommer i nyre og urinveier			Økt blodkreatinin, hematuri		

Organklasser (MedDRA)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Følelse av å være varm	Ubehag i brystet, bryst smerter, følelse av å fryse (inkludert perifer kulde), reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger, smerter, ansiktsødem, kraftløshet inkludert asteni, fatigue og malaise, feber, perifert ødem, følelse av å være annerledes		
Undersøkelser		Unormalt blodkalsium	Økt ALAT, unormal urinanalyse, unormale urinelektrolytter, albumin i urin, økt CPK, redusert hemoglobin	Forlenget QT-tid på EKG	

Utgått markedsføringstillatelse

Det har oppstått lokale reaksjoner på injeksjonsstedet, og disse kan gi reaksjoner som lokal irritasjon.

Det er rapportert tilfeller med nefrogen systemisk fibrose (NSF) etter bruk av Optimark (se punkt 4.4). Med noen gadoliniumholdige kontrastmidler er det rapportert tilfeller med gadolinium-assosierte hudflekker, med påviste sklerotiske lesjoner på histologi, hos noen pasienter som ellers ikke har symptomer eller tegn på nefrogen systemisk fibrose.

Pediatrisk populasjon

Optimark er studert hos barn fra 2 år og eldre, med tilsvarende sikkerhetsprofil som påvist i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Gadoversetamid er prøvd ut på mennesker i doser på opptil 700 mikromol/kg (sju ganger standarddosen). Det er ikke rapportert om kliniske konsekvenser av overdosering. Det er usannsynlig at det oppstår akutte toksisitetssymptomer hos pasienter med normal nyrefunksjon. Optimark kan fjernes med hemodialyse. Det er imidlertid intet belegg for at hemodialyse er egnet for å forebygge nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kontrastmidler for magnettomografi, ATC-kode: V08CA06

Gadoversetamid er et chelat som inneholder gadolinium, som har paramagnetiske egenskaper og er ansvarlig for den kontrastforsterkende effekten ved MRI, og liganden versetamid.

Hensikten med et kontrastmiddel til MRI-undersøkelser er å forårsake endringer i signalintensitet inni lesjonen og dermed gjøre det enklere å skille lesjonen fra de omliggende normale strukturene. Bruk av et kontrastmiddel kan derfor redusere terskelen for deteksjon og visualisering av en lesjon.

Gadoliniumholdige kontrastmidler til MRI-undersøkelser (gadoliniumholdige chelater) virker indirekte på det lokale magnetiske miljøet ved å endre protonenes T1 (spinn-gitter)- og T2 (spinn-spinn)-relaksasjonstid. Ved den vanlige konsentrasjonen på 100 mikromol/kg dominerer forkortingen av T1, og forkortingen av T2 er ikke signifikant ved T1-vektede sekvenser.

Gadoversetamid, et ekstracellulært gadoliniumchelate, fordeles raskt i ekstracellulærvæsken / ekstracellulærrommet ved intravenøs administrasjon og utskilles hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon.

På grunn av disse egenskapene er tidspunktet for bildetakingen etter administrasjon av kontrastmidlet svært viktig ved bildeundersøkelser av leveren. Ved levermetastaser er signalforskjellen mellom tumor og omliggende levervev betraktelig forbedret i de 90 første sekundene etter at et ekstracellulært gadoliniumkontrastmiddel er administrert. En rask bildesekvens bør derfor startes 20 sekunder etter bolusinjeksjon av kontrastmidlet når midlet hovedsakelig er i leverarteriene, og deretter på nytt 60 sekunder etter injeksjon når midlet hovedsakelig er i portvenen. Siden leverarterien og portvenesystemet står for henholdsvis om lag 20 % og 80 % av blodtilførselen til leveren, fremstilles hypervaskulære lesjoner best i de tidligere bildene (leverarteriefasen), og hypovaskulære lesjoner fremstilles best i bildene som tas i den portalvenøse fasen (de fleste metastatiske lesjoner er relativt hypovaskulære og fremstilles best i den portalvenøse fasen, der de vises som områder med lavere signalintensitet i forhold til den markerte kontrasten i leveren). Fremstillingen av hypo- og

hypervaskulære lesjoner kan reduseres hvis bildeopptaket utsettes i mer enn 3 minutter da kontrastmidlet diffunderer inn i interstitialrommet i både leverparenkymet og lesjonen (f.eks. metastase) slik at lesjonen blir isointens med det normale leverparenkymet. Forsinkede post-kontrast- eller ekvilibriumbilder (> 5 minutter etter dosering) er nyttige med hensyn til karakterisering av lesjoner, senteret i en metastase kan for eksempel gi en akkumulering av kontrastmiddel i interstitialrommet i lesjonen og bli hyperintens i forhold til den normale leveren. Denne forskjellen i kontrastmønsteret er nyttig med tanke på å stille en differensialdiagnose ut fra lesjonskarakterisering og diagnostisk sikkerhet.

Forsterkning av hjernetumorer med et gadoliniumholdig (eller jodholdig) kontrastmiddel forutsetter brudd på blod-hjernebarrieren. Slike midler har derfor vært omtalt som markører for unormal nedbrytning av blod-hjernebarrieren. Ved brudd på blod-hjernebarrieren diffunderer gadoversetamidmolekylene inn i interstitialrommet, og derved oppstår den karakteristiske paramagnetiske effekten av forkortede T1- og T2-relaksasjonstider. Tilførsel av kontrast ved MRI-undersøkelser, i en standard klinisk dose på 100 mikromol/kg, har generelt ført til signifikant forbedret lesjonsdeteksjon, sensitivitet og diagnostisk nøyaktighet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Farmakokinetikken for gadoversetamid følger en toroms (two compartment) åpen modell. Ved en dose på 100 mikromol/kg er gjennomsnittlig halveringstid for distribusjonsfasen hos friske forsøkspersoner beregnet ut fra residualmetoden hos 12 friske frivillige $13,3 \pm 6,8$ min. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ved 100 mikromol/kg hos pasienter som ikke hadde nedsatt nyrefunksjon (inkludert både friske forsøkspersoner og pasienter med CNS- eller leverpatologi), var $158,7 \pm 29,0$ til $214,3$ (område 116,4 til 295,0) ml/kg. Dette distribusjonsvolumet (ca. 10-15 l for en kroppsvekt på 70 kg) er forenlig med et legemiddel som distribueres til ekstracellulærvæsken. Dosenivå har ingen gjennomgående effekt på distribusjonsvolumet i noen av studiene. Gadoversetamid gjennomgår ingen proteinbinding *in vitro*.

Eliminasjon

Halveringstid i eliminasjonsfasen ved 100 mikromol/kg varierer fra $1,49 \pm 0,15$ t hos friske frivillige til $2,11 \pm 0,62$ t hos pasienter som ikke har nedsatt nyrefunksjon (inkludert friske forsøkspersoner og pasienter med CNS- eller leverpatologi).

Gjennomsnittlig plasmaclearance av gadoversetamid hos friske forsøkspersoner ($111,0 \pm 14,1$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$ kroppsoverflate) er ikke signifikant forskjellig fra gjennomsnittlig nyreclearance. Lignende resultater er oppnådd hos friske forsøkspersoner og pasienter med ulike kombinasjoner av lever-, CNS- og nyredysfunksjon, der nyreclearance av gadoversetamid utgjør om lag 95 % av total plasmaclearance. Slike resultater (forholdet nyreclearance/totalclearance rundt 1) tyder på at gadoversetamid hovedsakelig skilles ut gjennom nyrene.

Dosenivå (100 til 700 mikromol/kg) gav ingen systematisk forskjell i noen av de kinetiske parameterne. Kinetikken til gadoversetamid ser derfor ut til å være lineær innenfor dette doseområdet.

Metabolisme

Ettersom gadoversetamid utskilles hovedsakelig uforandret i urin, er det ikke sannsynlig at legemidlet gjennomgår signifikant metabolisme hos mennesker.

Spesielle pasientgrupper

Effekt av kjønn:

Voksne menn og kvinner deltok i to farmakokinetiske studier. Ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikk ble observert på grunnlag av kjønn.

Effekt av alder:

Korrigert for kroppsvekt er total kroppsclearance av gadoversetamid høyere i aldersgruppen 2 til 11 år ($143 \pm 27,9$ ml/t/kg) enn det som er observert i aldersgruppen 12 til 18 år ($117 \pm 26,1$ ml/t/kg) og de to voksne pasientgruppene (henholdsvis $82,1 \pm 16,8$ og $56,5 \pm 9,7$ ml/t/kg i aldersgruppene 19 til 64 og ≥ 65 år).

Halveringstid i eliminasjonsfasen i aldersgruppene 2 til 11 og 12 til 18 år (henholdsvis $1,4 \pm 0,3$ og $1,6 \pm 0,3$ t⁻¹) er kortere enn det som er observert i de to voksne pasientgruppene ($1,9 \pm 0,5$ og $2,5 \pm 0,5$ t⁻¹ i henholdsvis aldersgruppene 19 til 64 og ≥ 65 år). Farmakokinetikken er bare undersøkt hos et begrenset antall eldre (over 65 år, N = 3).

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

Plasmakonsentrasjonen av gadoversetamid øker lineært med reduksjon i nyrefunksjon; hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min.) reduseres gadoversetamidutskillelsen hele seks ganger og eksponeringen (AUC) og t_{1/2} øker tilsvarende. Siden gadoversetamid bare administreres som en enkelt dose, vil dette føre til lengre og høyere eksponering i et begrenset tidsrom. Etter 72 timer er imidlertid nesten hele dosen skilt ut i urinen selv hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og hos friske pasienter ble doser på opptil 500 mikromol/kg administrert uten redusert sikkerhet. Da det har vært rapportert tilfeller av NSF som kan være forbundet med nedsatt nyrefunksjon, ved bruk av andre gadoliniumholdige kontrastmidler og ved bruk av gadoversetamid, skal Optimark likevel ikke brukes til disse pasientene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, akutt toksisitet, reproduksjonstoksitet, lokal toleranse, antigenisitet og gentoksisitet. Ingen karsinogenitetsstudier ble utført.

Toksisitetstester ved gjentatt dosering på rotter og hunder viste vakuolisering på de tubulære cellene i nyrene, med sterke bevis for at effekten kan reverseres. Ingen funksjonshemming ble observert.

Elimineringen av Optimark hos hunder under 3 måneder var signifikant forsinket fordi nyrefunksjonen hos disse er umoden. Det førte til en høy systemisk eksponering for Optimark. Ukentlig gjentatt dosering på 2 til 20 ganger klinisk dose fra en ukes alder til voksen alder førte til omfattende mineralisering av vev, noe som førte til lokaliserte effekter, som ulcerøs dermatitt, kompromittert sirkulasjon og hepatisk dysfunksjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Versetamid
Kalsiumhydroksid
Kalsiumkloriddihydrat
Natriumhydroksid og/eller saltsyre for pH-justering
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må Optimark ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk holdbarhet er vist i 24 timer ved 25 °C.

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, ligger ansvaret for lagringstid og lagringsforhold hos brukeren.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ferdigfylt sprøyte

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Hetteglass

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte

Optimark er fylt på ferdigfylte sprøyter laget av polypropylen. Sprøyteproppen og stempelet er laget av bromobutylgummi

Pakningsstørrelser:

1 x 10 ml	10 x 10 ml
1 x 15 ml	10 x 15 ml
1 x 20 ml	10 x 20 ml
1 x 30 ml	10 x 30 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Hetteglass

Optimark er fylt på hetteglass laget av fargeløst, høybestandig borosilikatglass (Ph.Eur. type 1).

Hetteglassene er forseglet med gummiprøpper av bromobutylgummi, aluminiumhetter og flip-off-topper i plast.

Pakningsstørrelser:

1 x 10 ml	10 x 10 ml
1 x 15 ml	10 x 15 ml
1 x 20 ml	10 x 20 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Optimark er bare beregnet på engangsbruk; eventuelt ubrukt legemiddel skal kastes.

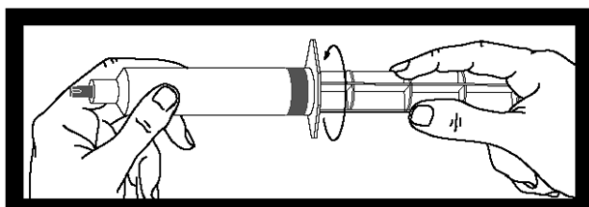
Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller inneholder partikler. Ved bruk av utstyr til flergangsbruk er det viktig å være svært omhyggelig med å hindre at oppløsningen kontamineres med spor av rengjøringsmidler.

Ferdigfylt sprøyte

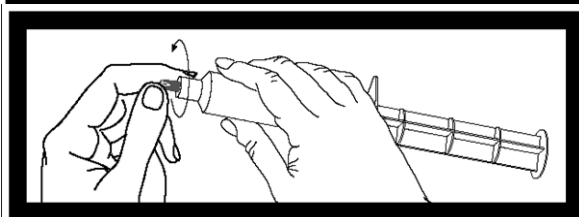
Ferdigfylte sprøyter:

Sammenkobling og inspeksjon

Inspiser sprøyten og se etter tegn på lekkasje. Skal ikke brukes hvis det observeres lekkasje.



Etter at sprøytestempelet er satt inn i sprøyten, er det viktig å **dreie stempelet ytterligere ½ gang** slik at den grå stempeldelen kan rotere fritt.



Før sprøyten tas i bruk, må den grå sprøyteproppen tas av og kastes. Kanylen eller infusjonsslangen kan nå festes til sprøyten.

Kast sprøyten og eventuelt ubrukt oppløsning etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Springsetiketten til å ta av som sitter på den ferdigfylte sprøyten kan festes til pasientjournalen slik at det kan dokumenteres nøyaktig når det gadoliniumholdig kontrastmiddel er benyttet. Dosen bør også angis.

Dersom elektroniske pasientjournaler brukes, skal produktnavnet, produksjonsnummeret og dosen angis i pasientjournalen.

Hetteglass

Optimark skal trekkes opp i sprøyten og brukes umiddelbart.

Oppløsningen må undersøkes nøye før bruk for å kontrollere at alle partikler er løst opp, og at beholderen og proppen er uskadet. Hvis oppløsningen fortsatt inneholder partikler, må hetteglasset kastes.

Kast sprøyten og eventuelt ubrukt oppløsning etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Springsetiketten til å ta av som sitter på hetteglasset kan festes til pasientjournalen slik at det kan dokumenteres nøyaktig når det gadoliniumholdig kontrastmiddel er benyttet. Dosen bør også angis.

Dersom elektroniske pasientjournaler brukes, skal produktnavnet, produksjonsnummeret og dosen angis i pasientjournalen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Ferdigfylt sprøyte

1 x 10 ml: EU/1/07/398/007
10 x 10 ml: EU/1/07/398/008
1 x 15 ml: EU/1/07/398/009
10 x 15 ml: EU/1/07/398/010
1 x 20 ml: EU/1/07/398/011
10 x 20 ml: EU/1/07/398/012
1 x 30 ml: EU/1/07/398/013
10 x 30 ml EU/1/07/398/014

Hetteglass

1 x 10 ml: EU/1/07/398/001
10 x 10 ml: EU/1/07/398/002
1 x 15 ml: EU/1/07/398/003
10 x 15 ml: EU/1/07/398/004
1 x 20 ml: EU/1/07/398/005
10 x 20 ml: EU/1/07/398/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. juli 2007

Dato for siste fornyelse: 15. juni 12

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre aktiviteter vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i legemiddelovervåkningsplanen og andre oppfølgingsplaner, i henhold til godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver oppdatering av RMP som er godkjent av Den vitenskapelige komiteen for legemidler til human bruk (CHMP).

I henhold til CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, skal den oppdaterte RMP sendes inn på samme tidspunkt som den neste periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (Periodic Safety Update Report, PSUR).

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- når det fremkommer ny informasjon av betydning for den gjeldende sikkerhetsspesifikasjonen (Safety Specification), legemiddelovervåkningsplanen eller risikominimeringsaktiviteter
- innen 60 dager etter at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering skal innehaver av markedsføringstillatelsen gi alle aktuelle forskrivere kopi av preparatomtalen med et følgebrev som understreker den sikkerhetsinformasjon som omfattes av pkt. 4.3 og 4.4. Teksten skal avtales med CHMP og skal også inneholde følgende nøkkelasnitt:

- Optimark er ikke anbefalt til barn under to år ettersom sikkerhet, effekt og virkning på ufullstendig utviklet (immatur) nyrefunksjon ikke er studert i denne aldersgruppen. Optimark er studert hos barn fra 2 år og eldre, med tilsvarende sikkerhetsprofil som påvist i den voksne populasjonen.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn årlige samlede vurderinger av tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF).	Juli hvert år inntil resultatene av studien av skjelett er fremlagt.
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre en studie som evaluerer potensialet for langsiktig akkumulering av gadolinium i skjelettet basert på protokoll godkjent av CHMP.	Endelig studierapport: juni 2018

Utgått markedsføringstillatelse

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Tekst for den ytre emballasjen for 10 ml, 15 ml, 20 ml og 30 ml ferdigfylte sprøyter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
gadoversetamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, tilsvarende 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

10 ml (1, 10 sprøyter)
15 ml (1, 10 sprøyter)
20 ml (1, 10 sprøyter)
30 ml (1, 10 sprøyter)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kontrastmiddel for magnetisk resonanstomografi

For journalføring: fest den selvklebende springsetiketten i pasientjournalen. For elektronisk journalføring: før inn produktnavn, batch og dose.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk. Kasser gjenværende oppløsning etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet, 15, rue des Vanesses, 93420 Villepinte, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/398/007 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/008 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/009 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/010 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/011 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/012 (10 x 20 ml)
EU/1/07/398/013 (1 x 30 ml)
EU/1/07/398/014 (10 x 30 ml)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Tekst for den indre emballasjen for 15 ml, 20 ml og 30 ml ferdigfylte sprøyter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
gadoversetamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, tilsvarende 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller
saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

15 ml
20 ml
30 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Dette klistremerket skal klistres i pasientens journal.
For elektronisk journalføring: før inn produktnavn, batch og dose.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kun til engangsbruk. Kasser gjenværende oppløsning etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet, 15, rue des Vanesses, 93420 Villepinte, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/398/007 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/008 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/009 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/010 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/011 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/012 (10 x 20 ml)
EU/1/07/398/013 (1 x 30 ml)
EU/1/07/398/014 (10 x 30 ml)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Tekst for den indre emballasjen for 10 ml ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
gadoversetamid
i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Tekst for den ytre emballasjen for 10 ml, 15 ml og 20 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning, i hetteglass
gadoversetamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, tilsvarende 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

10 ml (1, 10 hetteglass)

15 ml (1, 10 hetteglass)

20 ml (1, 10 hetteglass)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kontrastmiddel for magnetisk resonanstomografi

For journalføring: fest den selvklebende springsetiketten i pasientjournalen. For elektronisk journalføring: før inn produktnavn, batch og dose.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk. Kasser gjenværende oppløsning etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet, 15, rue des Vanesses, 93420 Villepinte, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/398/001 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/002 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/003 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/004 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/005 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/006 (10 x 20 ml)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

Tekst for den indre emballasjen for 15 ml og 20 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning, i hetteglass
gadoversetamid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, tilsvarende 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

15 ml

20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Dette klistremerket skal klistres i pasientens journal.
For elektronisk journalføring: før inn produkt navn, batch og dose.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk. Kasser gjenværende oppløsning etter første gangs bruk.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet, 15, rue des Vanesses, 93420 Villepinte, Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/398/001 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/002 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/003 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/004 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/005 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/006 (10 x 20 ml)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Tekst for den indre emballasjen for 10 ml hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning, i hetteglass
gadoversetamid
i.v. bruk.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringsstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte gadoversetamid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Optimark er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Optimark
3. Hvordan du får Optimark
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Optimark
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Optimark er, og hva det brukes mot

Optimark inneholder virkestoffet gadoversetamid. Gadoversetamid brukes som kontrastmiddel ved magnetresonanstomografi.

Optimark er kun til bruk ved diagnostiske formål. Det brukes til voksne pasienter og barn fra to års alder som skal gjennomgå magnetresonanstomografi (MRI), en type skanning der det tas bilder av indre organer. Optimark brukes til å få et klarere bilde hos pasienter som mistenkes å ha unormaliteter i hjernen, ryggraden eller i leveren.

2. Hva du må vite før du får Optimark

Bruk ikke Optimark

dersom du er allergisk

- overfor virkestoffet gadoversetamid; eller
- overfor noen av de andre innholdsstoffene i Optimark (se pkt. 6); eller
- overfor andre gadoliniumkontrastmidler

Du skal ikke få Optimark dersom

- du har alvorlig og/eller akutt nedsatt nyrefunksjon
- dersom du er en pasient som skal gjennomgå eller har gjennomgått en levertransplantasjon, ettersom bruk av Optimark til pasienter med disse tilstandene er forbundet med en sykdom som heter nefrogen systematisk fibrose (NSF). NSF er en sykdom som fører til fortykkelse av huden og bindevev. NSF kan føre til redusert leddbevegelse, muskelsvakhet eller redusert funksjon av indre organer som kan være potensielt livstruende.
- Optimark skal ikke gis til nyfødte spedbarn opp til 4 ukers alder.

Før du får Optimark bør du få tatt en blodprøve for å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Optimark hvis:

- du har allergier (f.eks. legemidler, sjømat, høysnue, elveblest) eller astma
- du har hatt reaksjoner på tidligere injeksjoner av et kontrastmiddel, også hvis du tidligere har reagert på jodholdige kontrastmidler
- nyrene dine ikke virker som de skal
- du nylig har gjennomgått, eller venter snart på en levertransplantasjon
- du føler deg tørst og/eller hvis du bare har hatt små mengder eller ingenting å drikke før undersøkelsen
- du tar en spesiell type blodtrykkssenkende legemidler, dvs. betablokkere
- du har hjertesykdom
- du har epilepsi eller skader på hjernen
- du står på en kontrollert natriumdiett

Hvis noe av dette gjelder deg, vil legen avgjøre om den planlagte undersøkelsen er mulig eller ikke.

Barn og ungdom

Optimark anbefales ikke til barn under to år.

Andre legemidler og Optimark

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Optimark ikke skal brukes under graviditet dersom det ikke strengt tatt er nødvendig.

Amming bør opphøre i minst 24 timer etter at du har fått Optimark.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du er en oppegående pasient og planlegger å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner, må du ta hensyn til at du plutselig kan bli svimmel etter å ha vært gjennom en undersøkelse som innebar injeksjon av Optimark.

Opptil 1 av 100 personer kan rammes.

Optimark inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på opptil 17 ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Sprøyter på 10 ml og 15 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium, dvs. så godt som "natriumfrie".

Høyere doser inneholder 1 mmol natrium eller mer, noe som må tas med i betraktningen hos pasienter som er satt på en kontrollert natriumdiett.

20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

30 ml av oppløsningen inneholder 43,13 mg natrium.

3. Hvordan du får Optimark

Diagnostiske prosedyrer som omfatter bruk av kontrastmidler, må gjennomføres under tilsyn av en lege med nødvendig opplæring og grundige kunnskaper om prosedyren som skal utføres.

Vanlig dosering

Vanlig dose, på 0,2 ml/kg kroppsvekt, er den samme for voksne som for barn fra 2 års alder. Det tilsvarer 14 ml hos en person på 70 kg, og dette volumet blir så injisert over om lag 7 - 14 sekunder i en vene, vanligvis en vene i armen. Injeksjonen skylles så gjennom med saltvann for å være sikker på at ingenting blir igjen i kanylen eller slangen som brukes til injeksjonen. Hos voksne kan det gis en andre dose innen 30 minutter etter den første injeksjonen. Ved undersøkelse av visse unormaliteter i hjernen kan det være nødvendig å bruke Optimark ved tre ganger vanlig dose i én injeksjon hos

voksne. Legen bestemmer hvor mye Optimark som trengs til din undersøkelse. Du må si fra til legen eller sykepleieren/radiografen omgående hvis du får smerter rundt det området der kanylen er plassert.

Dosering til spesielle pasientgrupper

Hos pasienter med moderate nyreproblemer bør det ikke gis mer enn én dose i løpet av en scanningsprosedyre. Injeksjoner med Optimark bør ikke gjentas med mindre det går minst 7 dager mellom injeksjonene.

Det er ikke nødvendig å justere dosen hvis du er 65 år gammel eller eldre, men du bør ta en blodprøve for å kontrollere hvor godt nyrene dine fungerer.

Dersom du får for mye av Optimark

Hvis det har blitt injisert for mye Optimark, er det ikke sannsynlig at det vil være skadelig, ettersom mye høyere doser ikke har medført problemer når enkelte mennesker har fått dem. Hvis nyrene dine fungerer normalt, er det ikke sannsynlig at du vil få noen problemer. Optimark kan fjernes med dialyse. Hvis du tror at du har fått for mye Optimark, må du gi beskjed til legen eller sykepleieren/radiografen omgående.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må rapportere alle følgende symptomer til lege eller sykepleier/radiograf umiddelbart og få behandling umiddelbart, da de kan være eller bli svært alvorlige:
bivirkninger som rammer hjertet (besvimelse, ekstra hjerteslag, brystmerter) eller luftveiene (kortpustethet, trangpustethet, hoven eller trang hals, kløende eller rennende nese, nysing).

De fleste bivirkninger som er observert etter bruk av Optimark, hadde mild til moderat intensitet og var forbigående. De vanligste bivirkningene var rar smak i munnen, hetetokter, hodepine og svimmelhet.

Mulige bivirkninger beskrives mer detaljert nedenfor.

Hyppigheten nedenfor og de følgende symptomene er basert på kliniske studier og på erfaring fra bruk av Optimark etter at det kom på markedet:

Hyppighet	Mulige bivirkninger
Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)	hodeverk, rar smak i munnen, følelse av å være varm
Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)	allergi-/overfølsomhetsreaksjoner, svimmelhet, prikkende følelse, nummenhet, redusert luktesans, rød og varm hud, tett nese, sår hals, kvalme, diaré, kløe, utslett, ubehag i brystet, brystmerter, følelse av å være kald inkludert kuldefølelse i ben og armer, reaksjoner på administrasjonsstedet, endringer i kalsiumnivået i blodet

Hyppighet	Mulige bivirkninger
Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)	manglende matlyst, angst, søvnforstyrrelser, døsighet, brennende følelse, følelse av at rommet beveger seg eller går rundt, ringing i ørene, rødhet på øyelokkene, smerter i øynene, tåkesyn, blodsprenge øyne, bevissthet om hjerteslagene, uregelmessige hjerteslag, ekstra hjerteslag, lavt blodtrykk, kortpustethet, hes stemme, rennende nese, tetthet i halsen, økt spyttproduksjon, magesmerter, forstoppelse, munntørrehet, elveblest, kaldsvette, rødhet, høyere blodkonsentrasjon av et stoff (kreatinin) som vanligvis skilles ut gjennom nyrene, blod i urinen, hevelse i ansiktet, kraftløshet og lignende symptomer som utmattelse og generell uvelfølelse, feber, hevelse i ben og armer, frysninger, smerter, kald følelse i ben og armer, økt leverenzym, unormal urinalyse, økte mineralverdier i urinen, protein i urinen, økt hjerte- og muskelenzym, redusert hemoglobin, følelse av forvirring og desorientering, skjelving, kramper, rosa øyne, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, tette luftveier, hoven hals eller hovne stemmebånd, sår hals, hoste, kløende nese, nysing, svetting
Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)	hevelse rundt øynene, unormalt EKG-mønster, besvimelse, oppkast
Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	fortykning av hud som også kan påvirke bløtvev og indre organer (nefrogen systemisk fibrose), uvelfølelse

Det er rapportert nefrogen systemisk fibrose (som forårsaker fortykkelse i huden, og også kan påvirke bløtvev og indre organer).

Da Optimark ble brukt til barn på to år eller eldre, var bivirkningene stort sett de samme som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Optimark

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på sprøyten etter Utløpsdato/EXP.

Oppbevar sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Legemidlet må brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukstid og forhold før bruk, brukerens ansvar.

Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget eller har partikkelutfellinger.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Optimark

- Virkestoffet er gadoversetamid.
1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, som svarer til 500 mikromol.
Hver sprøyte på 10 ml inneholder 3309 mg gadoversetamid.
Hver sprøyte på 15 ml inneholder 4963,5 mg gadoversetamid.
Hver sprøyte på 20 ml inneholder 6618 mg gadoversetamid.
Hver sprøyte på 30 ml inneholder 9927 mg gadoversetamid.
- Andre innholdsstoffer er: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Optimark ser ut og innholdet i pakningen

Sprøyter med Optimark inneholder en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Optimark leveres i ferdigfylte sprøyter laget av polypropylen. Sprøyteproppen og stempelet er laget av bromobutylgummi.

Ferdigfylte sprøyter med Optimark leveres i følgende pakningsstørrelser:

1 x 10 ml	10 x 10 ml
1 x 15 ml	10 x 15 ml
1 x 20 ml	10 x 20 ml
1 x 30 ml	10 x 30 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Tilvirker

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Indikasjoner

Optimark er indisert for bruk ved magnetisk resonanstomografi (MRI) av sentralnervesystemet (CNS) og leveren. Legemidlet gir kontrastforsterkning og bedre visualisering og hjelper med karakterisering av fokale lesjoner og unormale strukturer i CNS og leveren hos voksne pasienter og hos barn fra to års alder med kjent patologi eller sterk mistanke om patologi.

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor gadoversetamid, overfor andre midler som inneholder gadolinium eller noen av de andre innholdsstoffene.

- Optimark er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akutt nyreskade
- hos pasienter som har fått levertransplantasjon eller
- hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon og
- hos nyfødte opp til 4 ukers alder.

Advarsler og forsiktighetsregler

Som med alle paramagnetiske kontrastmidler kan forsterkning av MRI med Optimark svekke visualiseringen av eksisterende lesjoner. Noen av disse lesjonene kan sees på MRI uten kontrast. Det bør derfor utvises forsiktighet ved tolking av en kontrastforsterket skanning hvis det ikke også er tatt MRI uten kontrastmiddel.

Før undersøkelsen er det viktig å passe på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner og andre idiosynkratiske reaksjoner kan også oppstå ved bruk av gadoversetamid. Disse reaksjonene kan gi seg utslag i kardiovaskulære og respiratoriske reaksjoner og hudreaksjoner. De fleste av disse reaksjonene oppstår innen en halv time etter administreringen av kontrastmidlet. Som med alle andre kontrastmidler i samme klasse kan det i sjeldne tilfeller oppstå forsinkede reaksjoner (etter flere timer eller dager); ingen slike reaksjoner ble imidlertid rapportert i de kliniske studiene som ble utført.

Ved overfølsomhetsreaksjoner skal administreringen av kontrastmidlet avsluttes umiddelbart, og om nødvendig skal intravenøs behandling startes.

Undersøkelsen skal utføres under tilsyn av lege, og det anbefales bruk av et fleksibelt innlagt kateter. For å kunne reagere raskt ved et nødstilfelle må nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og respirator være umiddelbart tilgjengelig.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er økt i følgende tilfeller:

- pasienter med allergisk disposisjon
- pasienter med bronkialastma; hos disse pasientene er det særlig risikoen for bronkospasme som er økt
- pasienter med tidligere reaksjoner på kontrastmidler, inkludert tidligere reaksjon på jodholdige kontrastmidler

Før injeksjon av kontrastmidler bør pasienten spørres om vedkommende har noen allergier (f.eks. allergier mot sjømat eller legemidler, høysnue, urticaria), om vedkommende er overfølsom mot kontrastmidler, og om vedkommende har bronkialastma. Premedisinering med antihistaminer og/eller glukokortikoider kan overveies.

Pasienter som tar betablokkere

Det bør tas hensyn til at pasienter som bruker betablokkere, kan være refraktære overfor standardbehandling av overfølsomhetsreaksjoner med betaagonister.

Pasienter med kardiovaskulær sykdom

I denne pasientgruppen kan overfølsomhetsreaksjonene være alvorlige. Særlig hos pasienter med alvorlig hjertesykdom (f.eks. alvorlig hjertesvikt, koronararteriesykdom) kan kardiovaskulære reaksjoner forverres. Slike reaksjoner ble imidlertid ikke påvist i kliniske studier med Optimark.

Sykdommer i sentralnervesystemet

Hos pasienter som har epilepsi eller hjernelesjoner, kan sannsynligheten for kramper under undersøkelsen være økt. Forholdsregler må tas ved undersøkelse av slike pasienter (f.eks. overvåking av pasienten), og det utstyret og de legemidlene som er nødvendig for rask behandling av mulige kramper, skal være tilgjengelig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Før Optimark gis bør alle pasienter vurderes med henblikk på nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laborietester.

Det er rapportert tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) i sammenheng med bruk av Optimark og enkelte gadoliniumholdige kontrastmidler til pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt

nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade. Optimark er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. Kontraindikasjoner). Pasienter som gjennomgår eller har gjennomgått levertransplantasjon har særlig risiko siden forekomsten av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Optimark skal derfor ikke gis til pasienter som har fått eller får levertransplantasjon eller hos nyfødte. Risikoen for utvikling av NSF hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR } 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) er ukjent og Optimark skal derfor kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Gadoversetamid er dialyserbart. Hemodialyse kort tid etter administrering av Optimark kan være nyttig for å fjerne Optimark fra kroppen. Det er ikke påvist at initiering av hemodialyse er til hinder for behandling av NSF hos pasienter som allerede gjennomgår hemodialyse.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, har akutt nyreskade som krever dialyse forekommet med bruk av Optimark. Risikoen for akutt nyreskade kan øke med en økt dose av kontrastmidlet. Administrer lavest mulig dose som gir tilstrekkelig avbildning.

Barn og ungdom

Optimark må ikke administreres via en automatisk injektor. Nødvendig dose skal administreres for hånd til barn mellom 2 og 11 år for å unngå utilsiktet overdosering.

Neonatale og spedbarn

Optimark skal ikke brukes til barn under 2 år. Sikkerhet og effektivitet er ikke undersøkt for denne aldersgruppen.

Eldre

Da clearance i nyrene av gadoversetamid kan være nedsatt hos eldre er det spesielt viktig å vurdere pasienter over 65 års alder med henblikk på nedsatt nyrefunksjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på opptil 17 ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Sprøyter på 10 ml og 15 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium, dvs. så godt som "natriumfrie".

Høyere doser inneholder 1 mmol natrium eller mer, noe som må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

30 ml av oppløsningen inneholder 43,13 mg natrium.

Serumjern og serumsink

Forsiktighet bør utvises da forbigående reduksjon i konsentrasjonen av jern og sink i serum har blitt observert i kliniske studier. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadoversetamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Optimark skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadoversetamid nødvendig.

Amming

Det er ukjent om gadoversetamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av gadoversetamid i melk hos dyr. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 24 timer etter at Optimark er administrert.

Fertilitet

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av reproduksjonstoksisitet. Kliniske studier av fertilitet er ennå ikke utført.

Dosering og administrasjonsmåte

Optimark skal bare gis av leger som har erfaring med klinisk MRI.

Nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtuber og ventilator må være umiddelbart tilgjengelig til bruk ved akutte nødstilfeller.

Dosering

Legemidlet skal gis som intravenøs bolusinjeksjon gjennom et perifert venekateter i en dose på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) kroppsvekt. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet etterfølges injeksjonen av en skylling med 5 ml natriumklorid, injeksjonsvæske, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Bildetakingsprosedyren bør fullføres i løpet av 1 time etter administrasjon av kontrastmidlet.

Gjentatt dosering

Ved kranial MRI kan det gis ytterligere en bolusinjeksjon med 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) innen 30 minutter etter den første injeksjonen hos personer med normal nyrefunksjon da dette kan gi økt diagnostisk utbytte av undersøkelsen hvis det fortsatt foreligger sterk klinisk mistanke om en lesjon til tross for en enkelt dose kontrastforsterket MRI eller mer nøyaktig informasjon om antallet, størrelsen eller omfanget av eventuelle lesjoner kan påvirke behandlingen av pasienten.

Sikkerheten av gjentatte doser er ikke fastslått hos barn og ungdom (fra to års alder), hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller eldre. Gjentatt dose anbefales ikke i disse populasjonene.

Begrensede data fra andre gadoliniumholdige kontrastmidler tyder på at injeksjon av 300 mikromol Optimark per kg kroppsvekt kan gi høyere diagnostisk sikkerhet ved en MRI-undersøkelse som tar sikte på å utelukke ytterligere kraniale metastaser hos en pasient med kjent resektabel metastase.

Pediatrisk populasjon

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet hos barn fra over to år.

Optimark er kontraindisert hos nyfødte opp til 4 ukers alder. Optimark er ikke anbefalt til barn under to år ettersom sikkerhet, effekt og innvirkning på ufullstendig utviklet nyrefunksjon ikke er studert i denne aldersgruppen.

Eldre (65 år og eldre)

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet. Det bør utvises varsomhet hos eldre pasienter.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Optimark er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade og til pasienter som har fått levertransplantasjon eller hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon. Optimark bør kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ved en dose som ikke overstiger 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det bør ikke brukes mer enn én dose i løpet av en scanneprosedyre. På grunn av manglende informasjon om gjentatt administrering bør ikke injeksjoner med Optimark gis gjentatte ganger med mindre oppholdet mellom injeksjonene er på minst 7 dager.

Administrasjonsmåte

Midlet administreres som en perifer, intravenøs bolusinjeksjon. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet må injeksjonen følges av skylling med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske oppløsning. Det anbefales bruk av et fleksibelt innlagt venekateter.

Optimark må ikke administreres med autoinjeksjon til barn mellom 2 og 11 år.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Beholderen og oppløsningen skal inspiseres før bruk.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Det er vist at gadoversetamid interfererer med målingen av serumkalsium ved kolorimetrisk metode med o-kresolfitalein-complexone (OCP). Administrasjon av gadoversetamid gir imidlertid ikke en sann

reduksjon i serumkalsium. I nærvær av gadoversetamid gir OCP-teknikken en feilaktig, lav verdi for plasmakalsium. Styrken på dette målingsartefaktet er proporsjonal med konsentrasjonen av gadoversetamid i blodet, og hos pasienter med normal nyreclearance kan nøyaktige verdier oppnås ca. 90 minutter etter injeksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil utskillelsen av gadoversetamid skje langsommere og effekten på kalsiummåling ved OCP vare lenger. Gadoversetamid påvirker ikke andre metoder for måling av serumkalsium, som kolorimetrisk metode med Arsenazo III, atomisk absorpsjonsspektroskopi og induktivt koblet plasmamassespektroskopi.

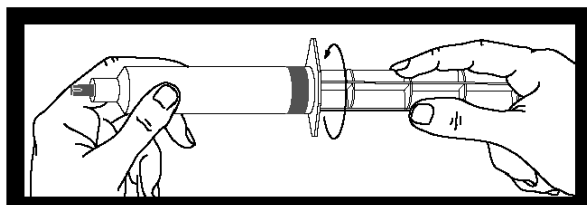
Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Optimark er bare beregnet på engangsbruk; eventuelt ubrukt legemiddel skal kastes. Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller inneholder partikler. Ved bruk av utstyr til flergangsbruk er det viktig å være svært omhyggelig med å hindre at oppløsningen kontamineres med spor av rengjøringsmidler.

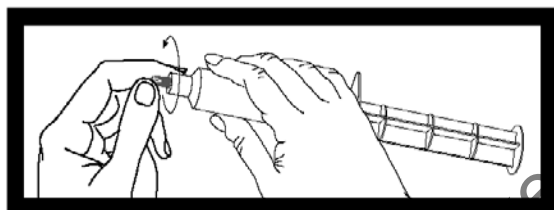
Ferdigfylte sprøyter:

Sammenkobling og inspeksjon

Inspiser sprøyten og se etter tegn på lekkasje. Skal ikke brukes hvis det observeres lekkasje.



Etter at sprøytestempelet er satt inn i sprøyten, er det viktig å **dreie stempelet ytterligere ½ gang** slik at den grå stempeldelen kan rotere fritt.



Før sprøyten tas i bruk, må den grå sprøyteproppen tas av og kastes. Kanylen eller infusjonsslangen kan nå festes til sprøyten.

Kast sprøyten og eventuelt ubrukt oppløsning etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Sporingsetiketten til å ta av som sitter på den ferdigfylte sprøyten kan festes til pasientjournalen slik at det kan dokumenteres nøyaktig når det gadoliniumholdig kontrastmiddel er benyttet. Dosen bør også angis.

Dersom elektroniske pasientjournaler brukes, skal produktnavnet, produksjonsnummeret og dosen angis i pasientjournalen.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Optimark 500 mikromol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass gadoversetamid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Optimark er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Optimark
3. Hvordan du får Optimark
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Optimark
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Optimark er, og hva det brukes mot

Optimark inneholder virkestoffet gadoversetamid. Gadoversetamid brukes som kontrastmiddel ved magnetresonanstomografi.

Optimark er kun til bruk ved diagnostiske formål. Det brukes til voksne pasienter og barn fra to års alder som skal gjennomgå magnetresonanstomografi (MRI), en type skanning der det tas bilder av indre organer. Optimark brukes til å få et klarere bilde hos pasienter som mistenkes å ha unormaliteter i hjernen, ryggraden eller i leveren.

2. Hva du må vite før du får Optimark

Bruk ikke Optimark

dersom du er allergisk

- overfor virkestoffet gadoversetamid; eller
- overfor noen av de andre innholdsstoffene i Optimark (se pkt. 6); eller
- overfor andre gadoliniumkontrastmidler

Du skal ikke få Optimark

- dersom du har alvorlig og/eller akutt nedsatt nyrefunksjon
- dersom du er en pasient som skal gjennomgå eller har gjennomgått en levertransplantasjon, ettersom bruk av Optimark til pasienter med disse tilstandene er forbundet med en sykdom som heter nefrogen systematisk fibrose (NSF). NSF er en sykdom som fører til fortykkelse av huden og bindevev. NSF kan føre til redusert leddbevegelse, muskelsvakhet eller redusert funksjon av indre organer som kan være potensielt livstruende.
- Optimark skal ikke gis til nyfødte spedbarn opp til 4 ukers alder og anbefales ikke til barn under 2 år.

Før du får Optimark bør du få tatt en blodprøve for å sjekke hvor godt nyrene dine fungerer.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Optimark hvis:

- du har allergier (f.eks. legemidler, sjømat, høysnue, elveblest) eller astma
- du har hatt reaksjoner på tidligere injeksjoner av et kontrastmiddel, også hvis du tidligere har reagert på jodholdige kontrastmidler
- nyrene dine ikke virker som de skal
- du nylig har gjennomgått, eller venter snart på en levertransplantasjon
- du føler deg tørst og/eller hvis du bare har hatt små mengder eller ingenting å drikke før undersøkelsen
- du tar en spesiell type blodtrykkssenkende legemidler, dvs. betablokkere
- du har hjertesykdom
- du har epilepsi eller skader på hjernen
- du står på en kontrollert natriumdiett

Hvis noe av dette gjelder deg, vil legen avgjøre om den planlagte undersøkelsen er mulig eller ikke.

Barn og ungdom

Optimark anbefales ikke til barn under to år.

Andre legemidler og Optimark

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Optimark skal ikke brukes under graviditet dersom det ikke strengt tatt er nødvendig.

Amming bør opphøre i minst 24 timer etter at du har fått Optimark.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du er en oppegående pasient og planlegger å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner, må du ta hensyn til at du plutselig kan bli svimmel etter å ha vært gjennom en undersøkelse som innebar injeksjon av Optimark.

Opptil 1 av 100 personer kan rammes.

Optimark inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på opptil 17 ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Hetteglass på 10 ml og 15 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium, dvs. så godt som "natriumfrie". Høyere doser inneholder 1 mmol natrium eller mer, noe som må tas med i betraktningen hos pasienter som er satt på en kontrollert natriumdiett.

20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

3. Hvordan du får Optimark

Diagnostiske prosedyrer som omfatter bruk av kontrastmidler, må gjennomføres under tilsyn av en lege med nødvendig opplæring og grundige kunnskaper om prosedyren som skal utføres.

Vanlig dosering

Vanlig dose på 0,2 ml/kg kroppsvekt, er den samme for voksne som for barn fra 2 års alder. Det tilsvarer 14 ml hos en person på 70 kg, og dette volumet blir så injisert over om lag 7–14 sekunder i en vene, vanligvis en vene i armen. Injeksjonen skylles så gjennom med saltvann for å være sikker på at ingenting blir igjen i kanylen eller slangen som brukes til injeksjonen.

Hos voksne kan det gis en andre dose innen 30 minutter etter den første injeksjonen. Ved undersøkelse av visse unormaliteter i hjernen, kan det være nødvendig å bruke Optimark ved tre ganger vanlig dose i én injeksjon hos voksne. Legen bestemmer hvor mye Optimark som trengs til din undersøkelse. Du må si fra til legen eller sykepleieren/radiografen omgående hvis du får smerter rundt det området der kanylen er plassert.

Dosering til spesielle pasientgrupper

Hos pasienter med moderate nyreproblemer bør det ikke gis mer enn én dose i løpet av en scanningsprosedyre. Injeksjoner med Optimark bør ikke gjentas med mindre det går minst 7 dager mellom injeksjonene.

Det er ikke nødvendig å justere dosen dersom du er 65 år eller eldre, men du bør ta en blodprøve for å kontrollere hvor godt nyrene dine fungerer.

Dersom du får for mye av Optimark

Hvis det har blitt injisert for mye Optimark, er det ikke sannsynlig at det vil være skadelig, ettersom mye høyere doser ikke har medført problemer når enkelte mennesker har fått dem. Hvis nyrene dine fungerer normalt, er det ikke sannsynlig at du vil få noen problemer. Optimark kan fjernes med dialyse. Hvis du tror at du har fått for mye Optimark, må du gi beskjed til legen eller sykepleieren/radiografen omgående.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du må rapportere alle følgende symptomer til lege eller sykepleier/radiograf umiddelbart og få behandling umiddelbart, da de kan være eller bli svært alvorlige:
bivirkninger som rammer hjertet (besvimelse, ekstra hjerteslag, brystmerter) eller luftveiene (kortpustethet, trangpustethet, hoven eller trang hals, kløende eller rennende nese, nysing).

De fleste bivirkninger som er observert etter bruk av Optimark, hadde mild til moderat intensitet og var forbigående. De vanligste bivirkningene var rar smak i munnen, hetetokter, hodepine og svimmelhet.

Mulige bivirkninger beskrives mer detaljert nedenfor.

Hyppigheten nedenfor og de følgende symptomene er basert på kliniske studier og på erfaring fra bruk av Optimark etter at det kom på markedet:

Hyppighet	Mulige bivirkninger
Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)	hodeverk, rar smak i munnen, følelse av å være varm
Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)	allergi-/overfølsomhetsreaksjoner, svimmelhet, prikkende følelse, nummenhet, redusert luktesans, rød og varm hud, tett nese, sår hals, kvalme, diaré, kløe, utslett, ubehag i brystet, brystmerter, følelse av å være kald inkludert kuldefølelse i ben og armer, reaksjoner på administrasjonsstedet, endringer i kalsiumnivået i blodet

Hyppighet	Mulige bivirkninger
Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer)	manglende matlyst, angst, søvnforstyrrelser, døsighet, brennende følelse, følelse av at rommet beveger seg eller går rundt, ringing i ørene, rødhet på øyelokkene, smerter i øynene, tåkesyn, blodsprenge øyne, bevissthet om hjerteslagene, uregelmessige hjerteslag, ekstra hjerteslag, lavt blodtrykk, kortpustethet, hes stemme, rennende nese, tetthet i halsen, økt spyttproduksjon, magesmerter, forstoppelse, munntørrehet, elveblest, kaldsvette, rødhet, høyere blodkonsentrasjon av et stoff (kreatinin) som vanligvis skilles ut gjennom nyrene, blod i urinen, hevelse i ansiktet, kraftløshet og lignende symptomer som utmattelse og generell uvelfølelse, feber, hevelse i ben og armer, frysninger, smerter, kald følelse i ben og armer, økt leverenzym, unormal urinanalyse, økte mineralverdier i urinen, protein i urinen, økt hjerte- og muskelenzym, redusert hemoglobin, følelse av forvirring og desorientering, skjelving, kramper, rosa øyne, hurtig hjerterytme, høyt blodtrykk, tette luftveier, hoven hals eller hovne stemmebånd, sår hals, hoste, kløende nese, nysing, svetting
Svært sjeldne (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer)	hevelse rundt øynene, unormalt EKG-mønster, besvimelse, oppkast
Ikke kjent (hyppigheten kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)	fortykning av hud som også kan påvirke bløtvev og indre organer (nefrogen systemisk fibrose), uvelfølelse

Det er rapportert tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (som forårsaker fortykkelser i huden, og også kan påvirke bløtvev og indre organer).

Da Optimark ble brukt til barn på to år eller eldre, var bivirkningene stort sett de samme som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Optimark

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på etiketten på hetteglasset etter Utløpsdato/EXP. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Legemidlet må brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukstid og forhold før bruk, brukerens ansvar.

Ikke bruk oppløsningen hvis den er misfarget eller har partikkelutfellinger.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger brukers, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Optimark

- Virkestoffet er gadoversetamid.
1 ml inneholder 330,9 mg gadoversetamid, som svarer til 500 mikromol.
Hvert hetteglass på 10 ml inneholder 3309 mg gadoversetamid.
Hvert hetteglass på 15 ml inneholder 4963,5 mg gadoversetamid.
Hvert hetteglass på 20 ml inneholder 6618 mg gadoversetamid.
- Andre innholdsstoffer er: versetamid, kalsiumhydroksid, kalsiumkloriddihydrat, natriumhydroksid og/eller saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Optimark ser ut og innholdet i pakningen

Hetteglass med Optimark inneholder en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Optimark leveres i hetteglass forseglet med gummipropper i bromobutylgummi og aluminiumshetter.

Hetteglass med Optimark leveres i følgende pakningsstørrelser:

1 x 10 ml 10 x 10 ml

1 x 15 ml 10 x 15 ml

1 x 20 ml 10 x 20 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen

Tilvirker

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Indikasjoner

Optimark er indisert for bruk ved magnetisk resonanstomografi (MRI) av sentralnervesystemet (CNS) og leveren. Legemidlet gir kontrastforsterkning og bedre visualisering og hjelper med karakterisering av fokale lesjoner og unormale strukturer i CNS og leveren hos voksne pasienter og hos barn fra to års alder med kjent patologi eller sterk mistanke om patologi.

Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor gadoversetamid, overfor andre midler som inneholder gadolinium eller noen av de andre innholdsstoffene.
- Optimark er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akutt nyreskade
- hos pasienter som har fått levertransplantasjon eller

- hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon og
- hos nyfødte opp til 4 ukers alder.

Advarsler og forsiktighetsregler

Som med alle paramagnetiske kontrastmidler kan forsterkning av MRI med Optimark svekke visualiseringen av eksisterende lesjoner. Noen av disse lesjonene kan sees på MRI uten kontrast. Det bør derfor utvises forsiktighet ved tolking av en kontrastforsterket skanning hvis det ikke også er tatt MRI uten kontrastmiddel.

Før undersøkelsen er det viktig å passe på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner og andre idiosynkratiske reaksjoner kan også oppstå ved bruk av gadoversetamid. Disse reaksjonene kan gi seg utslag i kardiovaskulære og respiratoriske reaksjoner og hudreaksjoner. De fleste av disse reaksjonene oppstår innen en halv time etter administreringen av kontrastmidlet. Som med alle andre kontrastmidler i samme klasse kan det i sjeldne tilfeller oppstå forsinkede reaksjoner (etter flere timer eller dager); ingen slike reaksjoner ble imidlertid rapportert i de kliniske studiene som ble utført.

Ved overfølsomhetsreaksjoner skal administreringen av kontrastmidlet avsluttes umiddelbart, og om nødvendig skal intravenøs behandling startes.

Undersøkelsen skal utføres under tilsyn av lege, og det anbefales bruk av et fleksibelt innlagt kateter. For å kunne reagere raskt ved et nødstilfelle må nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og respirator være umiddelbart tilgjengelig.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er økt i følgende tilfeller:

- pasienter med allergisk disposisjon
- pasienter med bronkialastma; hos disse pasientene er det særlig risikoen for bronkospasme som er økt
- pasienter med tidligere reaksjoner på kontrastmidler, inkludert tidligere reaksjon på jodholdige kontrastmidler

Før injeksjon av kontrastmidler bør pasienten spørres om vedkommende har noen allergier (f.eks. allergier mot sjømat eller legemidler, høysnue, urticaria), om vedkommende er overfølsom mot kontrastmidler, og om vedkommende har bronkialastma. Premedisinering med antihistaminer og/eller glukokortikoider kan overveies.

Pasienter som tar betablokkere

Det bør tas hensyn til at pasienter som bruker betablokkere, kan være refraktære overfor standardbehandling av overfølsomhetsreaksjoner med betaagonister.

Pasienter med kardiovaskulær sykdom

I denne pasientgruppen kan overfølsomhetsreaksjonene være alvorlige. Særlig hos pasienter med alvorlig hjertesykdom (f.eks. alvorlig hjertesvikt, koronararteriesykdom) kan kardiovaskulære reaksjoner forverres. Slike reaksjoner ble imidlertid ikke påvist i kliniske studier med Optimark.

Sykdommer i sentralnervesystemet

Hos pasienter som har epilepsi eller hjernelesjoner, kan sannsynligheten for kramper under undersøkelsen være økt. Forholdsregler må tas ved undersøkelse av slike pasienter (f.eks. overvåking av pasienten), og det utstyret og de legemidlene som er nødvendig for rask behandling av mulige kramper, skal være tilgjengelig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Før Optimark gis bør alle pasienter vurderes med henblikk på nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorietester.

Det er rapportert tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) i sammenheng med bruk av Optimark og enkelte gadoliniumholdige kontrastmidler til pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade. Optimark er kontraindisert hos disse pasientene (se pkt. Kontraindikasjoner). Pasienter som gjennomgår eller har gjennomgått

levertransplantasjon har særlig risiko siden forekomsten av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Optimark skal derfor ikke gis til pasienter som har fått eller får levertransplantasjon eller hos nyfødte. Risikoen for utvikling av NSF hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) er ukjent og Optimark skal derfor kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Gadoversetamid er dialyserbart. Hemodialyse kort tid etter administrering av Optimark kan være nyttig for å fjerne Optimark fra kroppen, Det er ikke påvist at initiering av hemodialyse er til hinder for behandling av NSF hos pasienter som allerede gjennomgår hemodialyse.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved baseline, har akutt nyreskade som krever dialyse forekommet med bruk av Optimark. Risikoen for akutt nyreskade kan øke med en økt dose av kontrastmidlet. Administrer lavest mulig dose som gir tilstrekkelig avbildning.

Barn og ungdom

Optimark må ikke administreres via en automatisk injektor. Nødvendig dose skal administreres for hånd til barn mellom 2 og 11 år for å unngå utilsiktet overdosering.

Neonatale og spedbarn

Optimark skal ikke brukes til barn under 2 år. Sikkerhet og effektivitet er ikke undersøkt for denne aldersgruppen.

Eldre (65 år og eldre)

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet. Det bør utvises varsomhet hos eldre pasienter (se punkt 4.4).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose på opptil 17 ml, dvs. så godt som "natriumfritt".

Hetteglass på 10 ml og 15 ml inneholder mindre enn 1 mmol natrium, dvs. så godt som "natriumfrie". Høyere doser inneholder 1 mmol natrium eller mer, noe som må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett. 20 ml av oppløsningen inneholder 28,75 mg natrium.

Serumjern og serumsink

Forsiktighet bør utvises da forbigående reduksjon i konsentrasjonen av jern og sink i serum har blitt observert i kliniske studier. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadoversetamid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Optimark skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadoversetamid nødvendig.

Amming

Det er ukjent om gadoversetamid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av gadoversetamid i melk hos dyr. En risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre i minst 24 timer etter at Optimark er administrert.

Fertilitet

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av reproduksjonstoksisitet. Kliniske studier av fertilitet er ennå ikke utført.

Dosering og administrasjonsmåte

Optimark skal bare gis av leger som har erfaring med klinisk MRI.

Nødvendige legemidler (f.eks. epinefrin/adrenalin, teofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtuber og ventilator må være umiddelbart tilgjengelig til bruk ved akutte nødstilfeller.

Dosering

Legemidlet skal gis som intravenøs bolusinjeksjon gjennom et perifert venekateter i en dose på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) kroppsvekt. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet etterfølges injeksjonen av en skylling med 5 ml natriumklorid, injeksjonsvæske, oppløsning 9 mg/ml (0,9 %). Bildetakingprosedyren bør fullføres i løpet av 1 time etter administrasjon av kontrastmidlet.

Gjentatt dosering

Ved kranial MRI kan det gis ytterligere en bolusinjeksjon med 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) innen 30 minutter etter den første injeksjonen hos personer med normal nyrefunksjon da dette kan gi økt diagnostisk utbytte av undersøkelsen hvis det fortsatt foreligger sterk klinisk mistanke om en lesjon til tross for en enkelt dose kontrastforsterket MRI eller mer nøyaktig informasjon om antallet, størrelsen eller omfanget av eventuelle lesjoner kan påvirke behandlingen av pasienten. Sikkerheten av gjentatte doser er ikke fastslått hos barn og ungdom (fra to års alder), hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller eldre. Gjentatt dosering anbefales ikke i disse populasjonene.

Begrensede data fra andre gadoliniumholdige kontrastmidler tyder på at injeksjon av 300 mikromol Optimark per kg kroppsvekt kan gi høyere diagnostisk sikkerhet ved en MRI-undersøkelse som tar sikte på å utelukke ytterligere kraniale metastaser hos en pasient med kjent resektabel metastase.

Pediatrisk populasjon

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet hos barn over to år.

Optimark er kontraindisert hos nyfødte opp til 4 ukers alder. Optimark er ikke anbefalt til barn under to år ettersom sikkerhet, effekt og innvirkning på ufullstendig utviklet nyrefunksjon ikke er studert i denne aldersgruppen.

Eldre (65 år og eldre)

Det anses ikke at dosejusteringer er påkrevet. Det bør utvises varsomhet hos eldre pasienter.

Nedsatt nyre- og lever funksjon

Optimark er kontraindisert til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akutt nyreskade og til pasienter som har fått levertransplantasjon eller hos pasienter som befinner seg i en periode rett før levertransplantasjon. Optimark bør kun benyttes etter en grundig vurdering av nytte-til-risikoforholdet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ved en dose som ikke overstiger 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det bør ikke brukes mer enn én dose i løpet av en scanneprosedyre. På grunn av manglende informasjon om gjentatt administrering bør ikke injeksjoner med Optimark gis gjentatte ganger med mindre oppholdet mellom injeksjonene er på minst 7 dager.

Administrasjonsmåte

Midlet administreres som en perifer, intravenøs bolusinjeksjon. For å sikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet må injeksjonen følges av skylling med 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske oppløsning. Det anbefales bruk av et fleksibelt innlagt venekateter.

Optimark må ikke administreres med autoinjeksjon til barn mellom 2 og 11 år.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Beholderen og oppløsningen skal inspiseres før bruk som beskrevet.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Det er vist at gadoversetamid interfererer med målingen av serumkalsium ved kolorimetrisk metode med o-kresolfalein-complexone (OCP). Administrasjon av gadoversetamid gir imidlertid ikke en sann

reduksjon i serumkalsium. I nærvær av gadoversetamid gir OCP-teknikken en feilaktig, lav verdi for plasmakalsium. Styrken på dette målingsartefaktet er proporsjonal med konsentrasjonen av gadoversetamid i blodet, og hos pasienter med normal nyreclearance kan nøyaktige verdier oppnås ca. 90 minutter etter injeksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon vil utskillelsen av gadoversetamid skje langsommere og effekten på kalsiummåling ved OCP vare lenger. Gadoversetamid påvirker ikke andre metoder for måling av serumkalsium, som kolorimetrisk metode med Arsenazo III, atomisk absorpsjonsspektroskopi og induktivt koblet plasmamassespektroskopi.

Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Optimark er bare beregnet på engangsbruk; eventuelt ubrukt legemiddel skal kastes.

Optimark skal trekkes opp i sprøyten og brukes umiddelbart.

Oppløsningen skal ikke brukes hvis den er misfarget eller inneholder partikler. Ved bruk av utstyr til flergangsbruk er det viktig å være svært omhyggelig med å hindre at oppløsningen kontamineres med spor av rengjøringsmidler.

Oppløsningen må undersøkes før bruk for å kontrollere at alle faste partikler er løst opp, og at beholderen og proppen er uskadet. Hvis oppløsningen fortsatt inneholder partikler, må hetteglasset kastes.

Kast sprøyten og eventuelt ubrukt oppløsning etter bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Sporingsetiketten til å ta av som sitter på hetteglasset kan festes til pasientjournalen slik at det kan dokumenteres nøyaktig når det gadoliniumholdig kontrastmiddel er benyttet. Dosen bør også angis. Dersom elektroniske pasientjournaler brukes, skal produktnavnet, produksjonsnummeret og dosen angis i pasientjournalen.

Utgått markedsføringstillatelse