

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em seringa pré-cheia
Optimark 500 micromol/ml solução injectável em frasco para injectáveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Seringa pré-cheia

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

Cada seringa de 10 ml contém 3309 mg de gadoversetamida equivalente a 5 milimoles.
Cada seringa de 15 ml contém 4963,5 mg de gadoversetamida equivalente a 7,5 milimoles.
Cada seringa de 20 ml contém 6618 mg de gadoversetamida equivalente a 10 milimoles.
Cada seringa de 30 ml contém 9927 mg de gadoversetamida equivalente a 15 milimoles.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

20 ml da solução contém 28,75 mg de sódio.

30 ml da solução contém 43,13 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Frasco para injectáveis

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

Cada frasco para injectáveis de 10 ml contém 3309 mg de gadoversetamida equivalente a 5 milimoles.
Cada frasco para injectáveis de 15 ml contém 4963,5 mg de gadoversetamida equivalente a 7,5 milimoles.
Cada frasco para injectáveis de 20 ml contém 6618 mg de gadoversetamida equivalente a 10 milimoles.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

20 ml da solução contém 28,75 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Seringa pré-cheia

Solução injectável em seringa pré-cheia.

Frasco para injectáveis

Solução injectável em frasco para injectáveis.

Solução límpida, incolor a amarelo pálido.

pH: 6,0 – 7,5

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Optimark é indicado para a utilização em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do sistema nervoso central (SNC) e fígado. Proporciona um aumento do contraste e facilita a visualização e ajuda na caracterização de lesões focais e estruturas anormais no SNC e no fígado de doentes adultos e em crianças com dois anos e mais de idade com patologia conhecida ou altamente suspeita.

4.2 Posologia e modo de administração

Optimark só deve ser administrado por médicos com experiência na prática IRM clínica. Para permitir a ação imediata em emergências, têm de estar imediatamente disponíveis os medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteroides e atropinas), um tubo endotraqueal e um ventilador.

Posologia

O agente deve ser administrado por bólus intravenoso periférico numa dose de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) de peso corporal. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida por uma injeção de irrigação de 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). O procedimento de imagiologia deve ser terminado no prazo de 1 hora após a administração do meio de contraste.

Repetição da dose

Na IRM craniana, se apesar de uma dose única de IRM com aumento de contraste persistir uma forte suspeita clínica de uma lesão ou quando a informação mais precisa sobre o número, tamanho ou extensão das lesões puder influenciar o controlo ou a terapêutica do doente, em indivíduos com função renal normal pode ser administrada uma segunda injeção em bólus de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) no prazo de 30 minutos da primeira injeção uma vez que pode aumentar o rendimento do diagnóstico do exame. A segurança de doses repetidas não foi estabelecida em crianças e adolescentes (2 anos e mais de idade), doentes com disfunção renal ou idosos. A repetição da dose não é aconselhável nestas populações.

Dados limitados sobre outros agentes de contraste com gadolínio sugerem que para a exclusão de metástases cranianas adicionais num doente com uma metástase solitária ressecável conhecida, um exame de RM com a injeção de uma dose de 300 micromol/kg de peso corporal de Optimark pode conduzir a um diagnóstico de maior confiança.

População pediátrica

Não se consideram necessários ajustes posológicos em crianças com mais de 2 anos de idade.

Optimark é contra-indicado em recém-nascidos até 4 semanas de idade (ver secção 4.3).

A utilização de Optimark não é recomendada em crianças com idade inferior a 2 anos uma vez que a segurança, a eficácia e o impacto da função hepática imatura ainda não foram estudados neste grupo etário. Optimark foi estudado em crianças de 2 anos e mais de idade com um perfil de segurança semelhante ao demonstrado na população adulta.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é considerado necessário proceder ao ajuste da dose. Deve exercer-se precaução em doentes idosos (ver secção 4.4).

Disfunção renal e hepática

Optimark é contra-indicado em doentes com disfunção renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda e em doentes que tenham sido submetidos a um transplante hepático ou em doentes no período perioperatório de transplante hepático (ver secção 4.3). Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) com uma dose que não exceda 100 micromol/kg de peso corporal (ver secção

4.4). Não deve ser utilizada mais de uma dose durante um exame. Devido à ausência de informação sobre administração repetida, as injeções de Optimark não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre injeções seja de, pelo menos, 7 dias.

Modo de administração

O agente deve ser administrado por injeção intravenosa periférica sob a forma de bólus. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida de uma injeção de 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%). Recomenda-se a inserção de um cateter venoso permanente flexível, ver secção 4.4.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O recipiente e a solução devem ser inspecionados antes de utilizar, conforme descrito na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a outros produtos contendo gadolínio ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Optimark é contraindicado

- em doentes com disfunção renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda,
- em doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou
- em doentes no período perioperatório de transplante hepático e
- em recém-nascidos até 4 semanas de idade (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Como com os demais agentes de contraste paramagnéticos, o aumento da IRM com gadoversetamida pode prejudicar a visualização de lesões existentes. Algumas destas lesões podem ser vistas em IRM sem aumento de contraste. Por isso, deve ter-se cuidado quando é efectuada a interpretação do exame com aumento de contraste na ausência de uma IRM idêntica, sem aumento de contraste.

Antes do exame, deve ter-se o cuidado de confirmar se os doentes estão suficientemente hidratados.

Hipersensibilidade

Também podem ocorrer reacções do foro alérgico e outras reacções idiossincráticas com a gadoversetamida, que se podem manifestar em forma de reacções cardiovasculares, respiratórias e cutâneas (ver secção 4.8). A maioria destas reacções ocorre em menos de meia hora após a administração do meio de contraste. Como com todos os meios de contraste da mesma classe, em casos raros podem ocorrer reacções tardias (após horas ou dias); contudo, nenhuma foi referida nos ensaios clínicos completos.

Em caso de ocorrência de reacções de hipersensibilidade, deve suspender-se de imediato a administração do meio de contraste e iniciar-se o tratamento intravenoso, caso seja necessário. Durante o exame, é necessária a supervisão de um médico e recomenda-se a introdução de um cateter permanente flexível. Para permitir uma acção imediata em situações de emergência, devem estar imediatamente disponíveis medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteróides e atropinas), tubo endotraqueal e ventilador.

O risco de reacções de hipersensibilidade aumenta nos seguintes casos:

- doentes com predisposição alérgica
- doentes com asma brônquica; nestes doentes aumenta especialmente o risco de broncospasmo
- doentes com antecedentes de reacções a agentes de contraste, incluindo antecedentes prévios de reacção a agentes de contraste à base de iodo

Antes da injeção de meios de contraste, os doentes devem ser inquiridos sobre se têm alergias (p. ex., alergia a marisco ou a medicamentos, febre dos fenos, urticária), se têm hipersensibilidade a meios de contraste e se têm asma brônquica. Pode ser considerada a pré-medicação com anti-histamínicos e/ou glucocorticóides.

Doentes a tomarem beta-bloqueantes

Deve ter-se em atenção que doentes a utilizarem beta-bloqueantes não respondem necessariamente aos beta-agonistas habitualmente utilizados no tratamento de reacções de hipersensibilidade.

Doentes com doença cardiovascular

Neste grupo de doentes, as reacções de hipersensibilidade podem ser graves. Especialmente em doentes com doenças cardíacas graves (p. ex., insuficiência cardíaca grave, doença arterial coronária), as reacções cardiovasculares podem deteriorar-se. No entanto, estas não foram evidentes em ensaios clínicos com Optimark.

Doenças do sistema nervoso central

Em doentes com epilepsia ou lesões cerebrais, a probabilidade de convulsões durante o exame pode aumentar. São necessárias precauções aquando do exame destes doentes (p. ex., monitorização do doente) e devem estar disponíveis equipamentos e medicamentos necessários para o tratamento rápido de possíveis convulsões.

Doentes com compromisso da função renal

Antes da administração de Optimark, todos os doentes devem ser despistados relativamente a disfunção renal através de análises laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de Optimark e de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com disfunção renal grave aguda ou crónica (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda. O Optimark é contraindicado neste tipo de doentes (ver secção 4.3). Doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático estão particularmente em risco uma vez que a incidência da disfunção renal aguda é elevada neste grupo. Por isso, Optimark não deve ser utilizado em doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático e em recém-nascidos (ver secção 4.3).

O risco de desenvolver FSN em doentes com disfunção renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) é desconhecido. Por isso, Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada.

A gadoversetamida é dialisável. A hemodiálise logo após a administração de Optimark pode ser útil na remoção de Optimark do corpo. Não existem indícios que suportem o início da hemodiálise para a prevenção ou tratamento de FSN em doentes que não tenham ainda sido submetidos a hemodiálise.

Em doentes com compromisso renal no início do tratamento, ocorreu lesão renal aguda que exigiu diálise com a utilização de Optimark. O risco de lesão renal aguda pode aumentar com uma dose aumentada de meio de contraste. Administrar a dose mais baixa possível para uma imagiologia adequada.

Crianças e adolescentes

Optimark não deve ser administrado com um auto-injector. A dose necessária deve ser administrada manualmente a crianças de 2 a 11 anos de idade para evitar uma sobredosagem por engano.

Recém-nascidos e bebés

Optimark não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estudadas neste grupo etário.

Idosos

Uma vez que a depuração renal da gadoversetamida pode estar diminuída nos idosos, é particularmente importante despistar os doentes com idade igual ou superior a 65 anos relativamente a disfunção renal.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de até 17 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

As seringas de 10 ml e as seringas de 15 ml contêm menos de 1 ml de sódio, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

Doses mais elevadas contêm 1 mmol de sódio ou mais, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Seringa pré-cheia

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

30 ml da solução contêm 43,13 mg de sódio.

Frasco para injectáveis

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

Ferro e zinco séricos

Deve ter-se cuidado visto que foram observadas diminuições passageiras nos parâmetros séricos de ferro e zinco nos ensaios clínicos. O significado clínico destes factos é desconhecido.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Demonstrou-se que Optimark causa interferência na medição do cálcio sérico utilizando o método colorimétrico da orto-cresolftaleína complexona (OCP). Contudo, a administração de gadoversetamida não provoca uma verdadeira diminuição no cálcio sérico. Na presença de gadoversetamida, a técnica de OCP produz um valor baixo e incorrecto do cálcio plasmático. A magnitude deste artefacto de medição é proporcional à concentração de gadoversetamida no sangue, e em doentes com uma depuração renal normal podem ser obtidos valores precisos aproximadamente 90 minutos a seguir à injeção. Em doentes com função renal comprometida, a depuração da gadoversetamida será abrandada e a interferência com a determinação do cálcio pelo método OCP será prolongada. A gadoversetamida não afecta os outros métodos de medição do cálcio sérico, tais como o método colorimétrico do arsenazo III, a espectroscopia de absorção atómica e a espectroscopia de massa com plasma conjugado por indução.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de gadoversetamida em mulheres grávidas são inexistentes. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita a toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Optimark não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija a utilização de gadoversetamida.

Amamentação

Desconhece-se se gadoversetamida é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre a excreção de gadoversetamida no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação deve ser durante pelo menos 24 horas após a administração de Optimark.

Fertilidade

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos clínicos sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Optimark sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ter em consideração que podem ocorrer com pouca frequência ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) tonturas de tipo agudo que afectam a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A maioria das reacções adversas foi de intensidade ligeira a moderada e de natureza passageira. As reacções adversas mais comuns foram disgeusia, sensação de calor, cefaleias e tonturas.

A maioria das reacções adversas observadas após a utilização da gadoversetamida foram consideradas reacções adversas do sistema nervoso, seguidas por reacções adversas gerais, doenças gastrintestinais/afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos.

Foram notificadas reacções adversas graves e incluem reacções anafiláticas, reacções cardiovasculares e doenças respiratórias alérgicas. O tratamento deve ser sintomático e deve estar disponível acesso imediato aos medicamentos e equipamento de emergência necessários, caso ocorra um acontecimento grave.

Lista tabelada de reacções adversas

As seguintes reacções adversas foram notificadas em ensaios clínicos e na utilização pós-introdução no mercado da gadoversetamida. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Medicamento já não autorizado

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário		Reacção anafiláctica			
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade, distúrbios do sono, confusão e desorientação		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, disgeusia,	Tonturas, hipoestesia, parestesia, parosmia	Convulsão, tremor, sonolência, sensação de ardor	Síncope	
Afecções oculares			Eritema da pálpebra, dor ocular, visão desfocada, conjuntivite, hiperemia ocular		
Afecções do ouvido e do labirinto			Zumbidos, vertigens		
Cardiopatias			Palpitações, bloqueio AV de 1.º grau, extrassístoles, taquicardia, arritmia		
Vasculopatias		Rubor	Hipotensão, hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Congestão nasal, garganta irritada	Dispneia, disfonia, rinorreia, aperto na garganta, broncospasmo, tosse, edema laríngeo/faríngeo, faringite, rinite, espirros		
Doenças gastrintestinais		Náuseas, diarreia	Hipersecreção salivar, dor abdominal, obstipação, boca seca	Vómitos	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea	Urticária, suores frios, eritema, hiperidrose	Edema periorbital	Fibrose sistémica nefrogénica (FSN)
Doenças renais e urinárias			Aumento da creatinina no sangue, hematúria		

Classes de sistemas de órgãos	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1000, <1/100)	Raros (≥1/10.000, <1/1000)	Muito raros (<1/10.000)	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de calor	Desconforto no peito, dor no peito, sensação de frio (incluindo frio periférico), reacções no local da administração	Arrepios, dor, edema da face, estados asténicos, incluindo astenia, fadiga e mal-estar, febre, edema periférico, sensação anormal		
Exames complementares de diagnóstico		Cálcio no sangue anormal	Aumento da ALT, análise à urina anormal, electrólitos na urina anormais, albumina na urina, aumento anormal da creatinafosfoquinase (CPK), diminuição da hemoglobina	Electrocardiograma com QT prolongado	

Ocorreram reacções no local da injeção e podem levar a reacções do tipo irritação local.

Foram descritos casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) com Optimark (ver secção 4.4).

Foram descritos casos de placas na pele associadas ao gadolínio, com evidência de corpos escleróticos na histologia, com alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes que de outro modo não apresentavam sintomas ou sinais de fibrose sistémica nefrogénica.

População pediátrica

Optimark foi estudado em crianças com 2 anos e mais de idade apresentando um perfil de segurança semelhante ao observado na população adulta.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

A gadoversetamida foi testada em seres humanos em doses até 700 micromol/kg (sete vezes a dose normal). Não foram relatadas consequências clínicas de uma sobredosagem. A ocorrência de sintomas de toxicidade aguda é improvável em doentes com função renal normal. Optimark pode ser removido através de hemodiálise. No entanto, não existem indícios que a hemodiálise é adequada para a prevenção da fibrose sistémica nefrogénica (FSN).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Meios de contraste para imagem por ressonância magnética, código ATC: V08C A06

A gadoversetamida é um quelante contendo gadolínio - que possui propriedades paramagnéticas e é responsável pelo efeito de aumento do contraste em IRM – e o ligando versetamida.

O objectivo de um agente de contraste para IRM é o de induzir alterações na intensidade do sinal dentro da lesão facilitando, deste modo, o seu reconhecimento das estruturas normais circundantes. A utilização de um agente de contraste pode, por isso, reduzir o limiar para a detecção e visualização da lesão. Os agentes de contraste para IRM contendo gadolínio (quelantes à base de gadolínio) foram concebidos para actuar indirectamente sobre o ambiente magnético local alterando os tempos de relaxamento T1 (*spin-lattice*) e T2 (*spin-spin*) e com a concentração habitual de 100 micromol/kg, o encurtamento de T1 predomina e o encurtamento de T2 não é significativo utilizando sequências ponderadas em T1.

A gadoversetamida, um quelante do gadolínio extracelular, após a administração intravenosa, equilibra-se rapidamente dentro do fluido/espaco extracelular e é eliminada primeiramente através da filtração glomerular.

Como resultado destas características, o *timing* da aquisição da imagem após a administração do contraste é crucial na imagiologia hepática. Em metástases hepáticas, a diferença do sinal entre o tumor e o tecido hepático circundante é significativamente melhorado durante os primeiros 90 segundos após a administração do agente de contraste com gadolínio extracelular. Por isso, uma sequência rápida de imagiologia deve ser iniciada 20 segundos após a injeção em bólus do agente de contraste quando o agente se encontra predominantemente nas artérias hepáticas e depois novamente 60 segundos após a injeção durante a fase venosa portal dominante. Uma vez que a artéria hepática e o sistema venoso portal fornecem aproximadamente 20 % e 80 % do fornecimento de sangue hepático, respectivamente, as imagens prematuras (fase arterial hepática) fornecem uma conspicuidade excelente da lesão em lesões hipervasculares e as imagens da fase venosa portal são úteis em lesões hipovasculares (a maioria das lesões metastáticas são relativamente hipovasculares e são melhor demonstradas durante a fase venosa portal, manifestando-se como áreas de intensidade de sinal baixa comparativamente ao fígado nitidamente realçado). A conspicuidade da lesão em lesões hipo e hipervasculares pode ser reduzida se a imagiologia for atrasada em mais de 3 minutos, devido à difusão do agente de contraste para dentro dos espaços intersticiais tanto do parênquima hepático como da lesão (p. ex., metástase), tornando a lesão isointensa com o parênquima hepático normal. Um pós-contraste ou imagens de equilíbrio atrasados (> 5 minutos após a dosagem) ajudam na caracterização das lesões, p. ex., o centro de uma metástase pode acumular contraste no espaço intersticial da lesão e tornar-se hiperintenso em relação ao fígado normal. Esta diferença no padrão do aumento é útil na formulação de um diagnóstico diferencial com base na caracterização da lesão e na confiança do diagnóstico.

O realce dos tumores cerebrais utilizando um agente de contraste contendo gadolínio (ou iodo) depende da ruptura da barreira hemato-encefálica (BHE). Como resultado, estes agentes têm sido referidos como marcadores para locais de ruptura da BHE anormal. Quando a BHE é quebrada, as moléculas da gadoversetamida difundem-se para o interior do compartimento intersticial, produzindo, assim, o efeito paramagnético característico do encurtamento de T1 e de T2. Na generalidade, a adição de contraste à IRM, com a dose clínica padrão de 100 micromol/kg, levou a detecção da lesão, sensibilidade e precisão do diagnóstico significativamente melhoradas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A farmacocinética da gadoversetamida obedece a um modelo aberto de dois compartimentos. Com a dose de 100 micromol/kg, a semi-vida de distribuição média em indivíduos normais calculada através do método residuais em 12 voluntários normais é de $13,3 \pm 6,8$ min. O volume de distribuição médio com a dose de 100 micromol/kg em doentes sem insuficiência renal (incluindo tanto indivíduos normais como doentes com patologia do SNC ou hepática) foi de $158,7 \pm 29,0$ a $214,3$ (intervalo de $116,4$ a $295,0$) ml/kg. Este volume de distribuição (aproximadamente 10-15 l para um peso corporal de 70 kg) é consistente com um medicamento que se distribui no interior do fluido extracelular. O nível posológico não possui um efeito consistente sobre o volume de distribuição em nenhum dos estudos. A gadoversetamida não sofre ligação proteica *in vitro*.

Eliminação

A semi-vida de eliminação com a dose de 100 micromol/kg tem um intervalo de $1,49 \pm 0,15$ h em voluntários saudáveis a $2,11 \pm 0,62$ h em doentes sem insuficiência renal (incluindo indivíduos normais e doentes com patologia do SNC ou hepática).

A depuração plasmática média da gadoversetamida em indivíduos saudáveis ($111,0 \pm 14,1$ ml/min/1,73 m² BSA) não é significativamente diferente da depuração renal média. Resultados semelhantes foram obtidos em indivíduos saudáveis e doentes com várias combinações de doença hepática, do SNC e renal, com uma depuração renal da gadoversetamida de aproximadamente 95% da depuração plasmática total. Tais resultados (razão depuração renal/depuração plasmática total perto de 1) indicam que a gadoversetamida é essencialmente depurada através dos rins.

Não houve uma diferença sistemática em quaisquer dos parâmetros cinéticos como função do nível posológico (100 a 700 micromol/kg). Por conseguinte, dentro deste intervalo posológico, a cinética da gadoversetamida parece ser linear.

Metabolismo

A elevada contabilidade da dose como complexo intacto na urina sugere que não ocorre um metabolismo significativo da gadoversetamida no ser humano.

Populações especiais

Efeito do sexo:

Indivíduos adultos homens e mulheres foram recrutados em dois estudos farmacocinéticos. Não foram identificadas diferenças significativas na farmacocinética tendo por base o sexo.

Efeitos da idade:

Quando corrigida para o peso corporal, a depuração corporal total da gadoversetamida é maior no grupo etário dos 2 aos 11 anos ($143 \pm 27,9$ ml) do que aquela observada no grupo etário dos 12 aos 18 anos ($117 \pm 26,1$ ml) e as duas populações adultas ($82,1 \pm 16,8$ e $56,5 \pm 9,7$ ml/h/kg nos grupos etários dos 19 aos 64 e ≥ 65 anos, respectivamente).

A semi-vida de eliminação nos grupos etários dos 2 aos 11 e dos 12 aos 18 anos ($1,4 \pm 0,3$ e $1,6 \pm 0,3$ h⁻¹, respectivamente) é mais curta do que aquela observada nas duas populações adultas ($1,9 \pm 0,5$ e $2,5 \pm 0,5$ h⁻¹ nos grupos etários dos 19 aos 64 anos e ≥ 65 anos, respectivamente). O número de doentes idosos em que a farmacocinética foi determinada foi limitado (acima de 65 anos, N=3).

Efeito da insuficiência renal

Os níveis plasmáticos da gadoversetamida aumentam linearmente com a diminuição da função renal; em doentes com insuficiência renal ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) até conduz a uma diminuição de seis vezes da depuração da gadoversetamida e um correspondente aumento de seis vezes da extensão da exposição AUC e $t_{1/2}$. Uma vez que a gadoversetamida é apenas administrada como dose única, isto provoca uma exposição mais longa e mais elevada durante uma duração limitada. Ainda assim, após 72 horas, mesmo em doentes com insuficiência renal grave é recuperada aproximadamente a totalidade da dose na urina e em populações saudáveis as doses de até 500 micromol/kg foram administradas sem problemas de segurança. No entanto, devido a casos relatados de FSN que possam estar associados à insuficiência renal para outros agentes de contraste contendo gadolínio e para gadoversetamida, Optimark não deve ser utilizado nestes doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade aguda, toxicidade reprodutiva, tolerância local, antigenicidade e genotoxicidade. Não se efectuaram ensaios de carcinogenicidade.

Estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães revelaram vacuolação das células tubulares dos rins, com indícios fortes da reversibilidade do efeito. Não foi observada uma insuficiência funcional.

A eliminação de Optimark em cães com menos de 3 meses de idade sofreu um atraso significativo devido à função renal imatura e resultou numa exposição sistémica elevada a Optimark. A administração semanal de doses repetidas duas a vinte vezes a dose clínica a partir de uma semana de idade até à maturação resultou na mineralização extensa de tecidos, a qual produziu efeitos localizados como dermatite ulcerosa, circulação comprometida e disfunção hepática.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Versetamida
Hidróxido de cálcio
Cálcio, cloreto di-hidratado
Hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para o ajuste do pH.
Água para preparações injectáveis.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, Optimark não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Foi demonstrada a estabilidade físico-química durante 24 horas, até 25°C.
Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Seringa pré-cheia

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Frasco para injectáveis

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não refrigerar ou congelar.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Seringa pré-cheia

Optimark está contido em seringas pré-cheias em polipropileno. A ponteira da seringa e o pistão são feitos em borracha de bromobutilo.

Apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Frasco para injectáveis

Optimark está contido em frascos para injectáveis de vidro de borosilicato (EP tipo I) incolor e altamente resistente. Os frascos para injectáveis são fechados com rolhas de borracha de bromobutilo, cápsulas de fecho de alumínio e cápsulas de segurança de plástico.

Apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Optimark destina-se apenas a utilização única; as porções não utilizadas devem ser eliminadas.

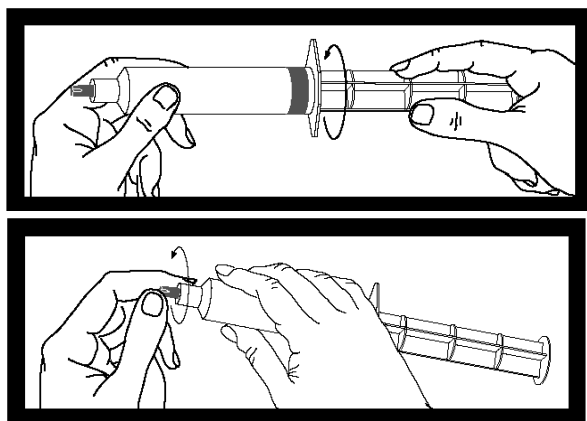
Não utilizar a solução se esta apresentar descoloração ou partículas. Se for utilizado equipamento não descartável, deve ter-se cuidado extremo para evitar uma contaminação residual com vestígios de agentes de limpeza.

Seringa pré-cheia

Seringas pré-cheias:

Montagem e inspecção

Inspeccione a seringa relativamente a sinais de fugas. Não utilizar se forem observadas fugas.



Após ter enroscado a vareta impulsora no pistão da seringa, é importante **rodar a vareta uma ½ volta adicional** para que o pistão cinzento rode livremente

Antes de utilizar a seringa, desenrosque a ponteira cinzenta e elimine-a. A seringa está agora pronta para a adaptação da agulha ou do tubo para perfusão.

Elimine a seringa e a porção não utilizada da solução após a utilização.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O rótulo destacável de rastreio nas seringas pré-cheias deve ser colado ao registo do doente para possibilitar um registo preciso do agente de contraste com gadolínio utilizado. A dose utilizada também deve ser registada.

Se forem utilizados registos eletrónicos do doente, o nome do produto, o número de lote e a dose devem ser introduzidos no registo do doente.

Frasco para injectáveis

Optimark deve ser puxado para o interior da seringa e utilizado de imediato.

O produto deve ser examinado antes de utilizar para verificar se todos os sólidos estão dissolvidos e se o recipiente e a rolha não estão danificados. Caso persistam sólidos, o frasco para injectáveis deve ser rejeitado.

Rejeite a seringa e a porção não utilizada da solução após a utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O rótulo destacável de rastreio nos frascos para injectáveis deve ser colado ao registo do doente para possibilitar um registo preciso do agente de contraste com gadolínio utilizado. A dose utilizada também deve ser registada. Se forem utilizados registos eletrónicos do doente, o nome do produto, o número de lote e a dose devem ser introduzidos no registo do doente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

Seringa pré-cheia

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

Frasco para injectáveis

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 23 de Julho de 2007
Data da última renovação: 15 de Julho de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados
(Ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento, o Titular da AIM deverá fornecer a todos os potenciais prescritores uma cópia do RCM com uma carta de rosto sublinhando a informação de segurança incluída nas secções 4.3 e 4.4. O texto deve ser aceite pelo CHMP e deve conter igualmente o seguinte elemento chave:

- A utilização de Optimark não é recomendada em crianças com idade inferior a 2 anos uma vez que a segurança, a eficácia e o impacto da função renal imatura ainda não foram estudados neste grupo etário. Optimark foi estudado em crianças com 2 anos e mais de idade apresentando um perfil de segurança semelhante ao observado na população adulta.
- **Obrigação de realizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deverá apresentar revisões cumulativas anuais dos casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN).	Julho de cada ano até terem sido apresentados os resultados do estudo sobre o osso.
O Titular da AIM deverá realizar um estudo para avaliar o potencial de acumulação a longo prazo de gadolínio no osso de acordo com um protocolo aceite pelo CHMP.	Relatório final do estudo: junho de 2018

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Texto para o acondicionamento secundário das seringas pré-cheias de 10 ml, 15 ml, 20 ml e 30 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em seringa pré-cheia
Gadoversetamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis.
Ler o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável em seringa pré-cheia
10 ml (1, 10 seringas)
15 ml (1, 10 seringas)
20 ml (1, 10 seringas)
30 ml (1, 10 seringas)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Meio de contraste para imagiologia por ressonância magnética

Para registar: cole a etiqueta de registo na ficha do doente. Para registos eletrónicos: introduza o nome do produto, o n.º do lote e a dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Uso único. Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Texto para o acondicionamento primário das seringas pré-cheias de 15 ml, 20 ml e 30 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em seringa pré-cheia
Gadoversetamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável em seringa pré-cheia

15 ml
20 ml
30 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

Esta etiqueta autocolante deve ser colada ao registo do doente.
Para registos eletrónicos: introduza o nome do produto, o n.º do lote e a dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Uso único. Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Texto para o acondicionamento primário das seringas pré-cheias de 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em seringa pré-cheia
Gadoversetamida
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml.

6. OUTRAS

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Texto para o acondicionamento secundário dos frascos para injectáveis de 10 ml, 15 ml e 20 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em frasco para injectáveis
Gadoversetamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável em frasco para injectáveis

10 ml (1, 10 frascos para injectáveis)

15 ml (1, 10 frascos para injectáveis)

20 ml (1, 10 frascos para injectáveis)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

Meio de contraste para imagiologia por ressonância magnética

Para registar: cole a etiqueta de registo na ficha do doente. Para registos eletrónicos: introduza o nome do produto, o n.º do lote e a dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Uso único. Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Texto para o acondicionamento primário dos frascos para injectáveis de 15 ml e 20 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em frasco para injectáveis
Gadoversetamida

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável em frasco para injectáveis
15 ml
20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

Esta etiqueta autocolante deve ser colada ao registo do doente.
Para registos eletrónicos: introduza o nome do produto, o n.º do lote e a dose.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Uso único. Eliminar qualquer solução não utilizada.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Texto para o acondicionamento primário dos frascos para injectáveis de 10 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em frasco para injectáveis
Gadoversetamida
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml.

6. OUTRAS

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
Não refrigerar ou congelar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em seringa pré-cheia Gadoversetamida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe administrarem este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Optimark e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Optimark
3. Como Optimark é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Optimark
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Optimark e para que é utilizado

Optimark contém a substância ativa gadoversetamida. A gadoversetamida é utilizada como “agente de contraste” em imagiologia de ressonância magnética.

Optimark é apenas para uso em diagnóstico. É utilizado em doentes adultos e em crianças com dois anos e mais de idade, que vão ser submetidos a imagiologia de ressonância magnética (IRM), um tipo de exame em que são obtidas imagens dos órgãos internos. Optimark é utilizado para obter um exame mais nítido em doentes que têm ou pensa-se que têm anomalias no cérebro, coluna vertebral ou fígado.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Optimark

Não utilize Optimark

se tem alergia

- à substância ativa gadoversetamida ou
- a qualquer outro componente de Optimark (ver secção 6) ou
- a outros agentes de contraste com gadolínio

Não lhe pode ser administrado Optimark

- se sofrer de disfunção renal grave e/ou aguda ou se for um doente que vai ser ou
- se foi submetido a transplante do fígado, uma vez que a utilização de Optimark em doentes com estas doenças foi associada a uma doença denominada fibrose sistémica nefrogénica (FSN). A FSN é uma doença que envolve o espessamento da pele e dos tecidos conjuntivos. A FSN pode resultar na imobilidade debilitante das articulações, fraqueza muscular ou pode afectar o funcionamento normal dos órgãos internos que pode potencialmente constituir perigo de vida.
- Optimark não pode ser utilizado em bebés recém-nascidos até à idade de 4 semanas.

Antes de Optimark lhe ser administrado terá de fazer análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de Optimark ser utilizado:

- se sofrer de alergias (p. ex., a medicamentos, marisco, febre dos fenos, urticária) ou asma
- se tiver tido reacções anteriores a injeções de um agente de contraste, incluindo antecedentes prévios de reacção a agentes de contraste à base de iodo
- se os seus rins não funcionarem adequadamente
- se recentemente tiver sido ou se brevemente vai ser submetido a transplante do fígado
- se sentir sede e/ou se tiver tomado apenas pequenas quantidades ou nenhuma bebida antes do exame
- se estiver a tomar um tipo especial de medicamentos anti-hipertensores, i. e., um beta-bloqueante
- se tiver uma doença cardíaca
- se tiver epilepsia ou lesões cerebrais
- se estiver a fazer uma dieta controlada em sódio

Se algum destes pontos se aplicar a si, o seu médico decidirá se o exame planeado é possível ou não.

Crianças e adolescentes

Optimark não é recomendado em crianças que têm menos de dois anos de idade.

Outros medicamentos e Optimark

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Optimark não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja rigorosamente necessário. A amamentação deve ser descontinuada durante pelo menos 24 horas após Optimark lhe ter sido administrado.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se for um doente ambulatorio e planear conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas, tome em consideração que podem ocorrer tonturas após ter sido submetido a um procedimento que envolva a injeção de Optimark. Até 1 em 100 pessoas podem ser afetadas.

Optimark contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de até 17 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

As seringas de 10 ml e as seringas de 15 ml contêm menos de 1 ml de sódio, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

Doses mais elevadas contêm 1 mmol de sódio ou mais, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

30 ml da solução contêm 43,13 mg de sódio.

3. Como Optimark é administrado

Os procedimentos de diagnóstico que envolvem a utilização de agentes de contraste devem ser realizados sob a supervisão de um médico com a formação necessária e um conhecimento profundo do procedimento a ser efetuado.

A dose habitual

A dose habitual é de 0,2 ml/kg de peso corporal é a mesma em adultos e crianças de 2 anos e mais de idade. Corresponde a 14 ml para um indivíduo com 70 kg e o seu volume é injectado ao longo de cerca de 7 a 14 segundos, normalmente numa veia do braço. A injeção é então irrigada com uma injeção

de solução salina para certificar que nada é deixado na agulha ou no tubo utilizado para a injeção. Em adultos, uma segunda dose pode ser administrada até 30 minutos após a primeira injeção. Quando se estudam certas anomalias no cérebro, pode ser necessário que Optimark seja utilizado numa dose três vezes a dose habitual numa injeção em adultos. O médico decidirá quanto Optimark é necessário para o seu exame. Deve informar imediatamente o seu médico ou enfermeiro/técnico se sentir dor em redor da área em que a agulha é colocada.

Dosagem em grupos especiais de doentes

Em doentes com problemas renais moderados não deve ser utilizada mais do que uma dose de Optimark durante um exame. As injeções de Optimark não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre injeções seja de pelo menos 7 dias.

Não é necessário ajustar a sua dose se tiver idade igual ou superior a 65 anos, mas terá de fazer análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem.

Se lhe for administrado mais Optimark do que deveria

Se for administrado demasiado Optimark, é improvável que este lhe faça grande mal, uma vez que doses muito mais altas não provocaram quaisquer problemas quando algumas pessoas as receberam. Se os seus rins estiverem a funcionar normalmente, é pouco provável que tenha algum problema. Optimark pode ser removido mediante diálise. Se pensa que lhe foi injectado demasiado Optimark, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro/técnico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve comunicar qualquer dos seguintes sintomas imediatamente ao seu médico ou enfermeiro/técnico e obter o tratamento imediato porque podem ser ou vir a ser muito graves: efeitos secundários que afetam o coração (desmaio, batimentos adicionais do coração, dor no peito) ou o sistema respiratório (falta de ar, aperto das vias aéreas, inchaço ou aperto na garganta, comichão ou corrimento do nariz, espirros).

A maior parte dos efeitos secundários observados após a utilização de Optimark foram de intensidade ligeira a moderada e de natureza transitória. Os efeitos secundários mais frequentes foram um sabor estranho na boca, sensação de calor, dores de cabeça e tonturas.

Os efeitos secundários possíveis são descritos a seguir com mais pormenor.

As frequências de seguida apresentadas e os seguintes sintomas têm por base ensaios clínicos e a experiência na utilização de Optimark após este ter sido introduzido no mercado:

Frequência	Efeitos secundários possíveis
Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)	dores de cabeça, sabor estranho na boca, sensação de calor
Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)	reação alérgica/hipersensibilidade, tonturas, sensação de formigueiro, entorpecimento, olfacto reduzido, pele vermelha e quente, congestão nasal, garganta dorida, náuseas, diarreia, comichão, erupção cutânea, desconforto no peito, dor no peito, sensação de frio, incluindo sensação de frio nas extremidades, reacções no local da administração, alterações dos níveis de cálcio no sangue

Frequência	Efeitos secundários possíveis
Raros frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000)	diminuição do apetite, sensação de ansiedade, distúrbios do sono, sensação de sonolência, sensação de ardor, uma sensação de movimento ou vertigens, zumbido nos ouvidos, vermelhidão da pálpebra, dor ocular, visão desfocada, olhos raiados de sangue, consciência do batimento cardíaco, batimentos cardíacos irregulares, batimentos cardíacos extra, pressão arterial baixa, falta de ar, rouquidão, corrimento nasal, aperto na garganta, água na boca, dor abdominal, obstipação, boca seca, urticária, suores frios, vermelhidão, suores, nível sanguíneo mais elevado de uma substância (creatinina) que é habitualmente eliminada pelos rins, sangue na urina, inchaço facial, fraqueza e sintomas semelhantes a fadiga e sensação geral de mal-estar, febre, inchaço nos membros, arrepios, dores, sensação de frio nas extremidades, aumento da enzima hepática, análise da urina anormal, aumento dos valores de minerais na urina, proteínas na urina, aumento da enzima cardíaca e muscular, diminuição da hemoglobina, sensação de confusão e desorientação, tremores, convulsão, olhos com tom rosa, batimento cardíaco rápido, pressão arterial alta, aperto nas vias respiratórias, garganta ou cordas vocais inchadas, garganta dorida, tosse, comichão no nariz, espirros, sudação
Muito raros (podem afetar até 1 pessoa em cada 10.000)	inchaço à volta dos olhos, traçado cardíaco do ECG anómalo, desmaios, vômitos
Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	endurecimento da pele que pode afectar também os tecidos moles e os órgãos internos (fibrose sistémica nefrogénica), sensação de mal-estar

Existem comunicações de fibrose sistémica nefrogénica (que provoca o endurecimento da pele e pode afectar também os tecidos moles e os órgãos internos).

Quando Optimark foi utilizado em crianças com 2 ou mais anos de idade, estes tiveram efeitos secundários semelhantes aos dos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Optimark

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo da seringa, após EXP.

Manter a seringa dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não refrigerar ou congelar.

O medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não utilize este medicamento se verificar alteração da cor da solução ou a presença de partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Optimark

- A substância activa é a gadoversetamida.
1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.
Cada seringa de 10 ml contém 3309 mg de gadoversetamida.
Cada seringa de 15 ml contém 4963,5 mg de gadoversetamida.
Cada seringa de 20 ml contém 6618 mg de gadoversetamida.
Cada seringa de 30 ml contém 9927 mg de gadoversetamida.
- Os outros componentes são: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Optimark e conteúdo da embalagem

As seringas de Optimark contêm uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Optimark é fornecido em seringas pré-cheias em polipropileno. A ponteira da seringa e o pistão são feitos em borracha de bromobutilo.

As seringas pré-cheias de Optimark são fornecidas nas seguintes apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Fabricante

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Indicações terapêuticas

Optimark é indicado para a utilização em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do sistema nervoso central (SNC) e fígado. Proporciona um melhoramento do contraste e facilita a visualização e ajuda na caracterização de lesões focais e estruturas anormais no SNC e no fígado de doentes adultos e em crianças com dois anos e mais de idade com patologia conhecida ou altamente suspeita.

Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a outros produtos contendo gadolínio ou a qualquer um dos excipientes.
- Optimark é contraindicado em doentes com disfunção renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda, em
- doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou em
- doentes no período perioperatório de transplante hepático e em
- recém-nascidos até 4 semanas de idade.

Advertências e precauções especiais de utilização

Como com os demais agentes de contraste paramagnéticos, o aumento da IRM com Optimark pode prejudicar a visualização de lesões existentes. Algumas destas lesões podem ser vistas em IRM sem aumento de contraste. Por isso, deve ter-se cuidado quando é efectuada a interpretação do exame com aumento de contraste na ausência de uma IRM idêntica, sem aumento de contraste.

Antes do exame, deve ter-se o cuidado de confirmar se os doentes estão suficientemente hidratados

Hipersensibilidade

Também podem ocorrer reacções do foro alérgico e outras reacções idiossincráticas com gadoversetamida, que se podem manifestar em forma de reacções cardiovasculares, respiratórias e cutâneas. A maioria destas reacções ocorre em menos de meia hora após a administração do meio de contraste. Como com todos os meios de contraste da mesma classe, em casos raros podem ocorrer reacções tardias (após horas ou dias); contudo, nenhuma foi referida nos ensaios clínicos completos. Em caso de ocorrência de reacções de hipersensibilidade, deve suspender-se de imediato a administração do meio de contraste e iniciar-se o tratamento intravenoso, caso seja necessário. Durante o exame, é necessária a supervisão de um médico e recomenda-se a introdução de um cateter permanente flexível. Para permitir uma acção imediata em situações de emergência, devem estar imediatamente disponíveis medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteróides e atropinas), tubo endotraqueal e ventilador.

O risco de reacções de hipersensibilidade aumenta nos seguintes casos:

- doentes com predisposição alérgica
- doentes com asma brônquica; nestes doentes aumenta especialmente o risco de broncospasmo
- doentes com antecedentes de reacções a agentes de contraste, incluindo antecedentes prévios de reacção a agentes de contraste à base de iodo

Antes da injeção de meios de contraste, os doentes devem ser inquiridos sobre se têm alergias (p. ex., alergia a marisco ou a medicamentos, febre dos fenos, urticária), se têm hipersensibilidade a meios de contraste e se têm asma brônquica. Pode ser considerada a pré-medicação com anti-histamínicos e/ou glucocorticóides.

Doentes a tomarem beta-bloqueantes

Deve ter-se em atenção que doentes a utilizarem beta-bloqueantes não respondem necessariamente aos beta-agonistas habitualmente utilizados no tratamento de reacções de hipersensibilidade.

Doentes com doença cardiovascular

Neste grupo de doentes, as reacções de hipersensibilidade podem ser graves. Especialmente em doentes com doenças cardíacas graves (p. ex., insuficiência cardíaca grave, doença arterial coronária), as reacções cardiovasculares podem deteriorar-se. No entanto, estas não foram evidentes em ensaios clínicos com Optimark.

Doenças do sistema nervoso central

Em doentes com epilepsia ou lesões cerebrais, a probabilidade de convulsões durante o exame pode aumentar. São necessárias precauções aquando do exame destes doentes (p. ex., monitorização do doente) e devem estar disponíveis equipamentos e medicamentos necessários para o tratamento rápido de possíveis convulsões.

Doentes com compromisso da função renal

Antes da administração de Optimark, todos os doentes devem ser despistados relativamente a disfunção renal através de análises laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de Optimark e de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com disfunção renal grave aguda ou crónica (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda. O Optimark é contraindicado neste tipo de doentes (ver secção Contraindicações). Doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático estão particularmente em risco uma vez que a incidência da disfunção renal aguda é elevada neste grupo. Por isso, Optimark não deve ser utilizado em doentes que vão ser ou foram submetidos a transplante hepático e em recém-nascidos. O risco de desenvolver FSN em doentes com disfunção renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) é desconhecido. Por isso, Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada.

A gadoversetamida é dialisável. A hemodiálise logo após a administração de Optimark pode ser útil na remoção de Optimark do corpo. Não existem indícios que suportem o início da hemodiálise para a prevenção ou tratamento de FSN em doentes que não tenham ainda sido submetidos a hemodiálise.

Em doentes com compromisso renal no início do tratamento, ocorreu lesão renal aguda que exigiu diálise com a utilização de Optimark. O risco de lesão renal aguda pode aumentar com uma dose aumentada de meio de contraste. Administrar a dose mais baixa possível para uma imagiologia adequada.

Crianças e adolescentes

Optimark não deve ser administrado com um auto-injector. A dose necessária deve ser administrada manualmente a crianças de 2 a 11 anos de idade para evitar uma sobredosagem por engano.

Recém-nascidos e bebés

Optimark não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estudadas neste grupo etário.

Idosos

Uma vez que a depuração renal da gadoversetamida pode estar diminuída nos idosos, é particularmente importante despistar os doentes com idade igual ou superior a 65 anos relativamente a disfunção renal.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de até 17 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

As seringas de 10 ml e as seringas de 15 ml contêm menos de 1 ml de sódio, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

Doses mais elevadas contêm 1 mmol de sódio ou mais, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

30 ml da solução contêm 43,13 mg de sódio.

Ferro e zinco séricos

Deve ter-se cuidado visto que foram observadas diminuições passageiras nos parâmetros séricos de ferro e zinco nos ensaios clínicos. O significado clínico destes factos é desconhecido.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de gadoversetamida em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Optimark não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija a utilização de gadoversetamida.

Amamentação

Desconhece-se se gadoversetamida é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre a excreção de gadoversetamida no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactantes. A amamentação deve ser interrompida durante pelo menos 24 horas após a administração de Optimark.

Fertilidade

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos clínicos sobre fertilidade.

Posologia e modo de administração

Optimark só deve ser administrado por médicos com experiência na prática de IRM clínica. Para permitir a ação imediata em emergências, têm de estar imediatamente disponíveis os medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteroides e atropinas), um tubo endotraqueal e um ventilador.

Posologia

O agente deve ser administrado por bólus intravenoso periférico numa dose de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) de peso corporal. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida por uma injeção de irrigação de 5 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). O procedimento de imagiologia deve ser terminado no prazo de 1 hora após a administração do meio de contraste.

Repetição da dose

Na IRM craniana, se apesar de uma dose única de IRM com aumento de contraste persistir uma forte suspeita clínica de uma lesão ou quando a informação mais precisa sobre o número, tamanho ou extensão das lesões puder influenciar o controlo ou a terapêutica do doente, em indivíduos com função renal normal, pode ser administrada uma segunda injeção em bólus de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) no prazo de 30 minutos da primeira injeção uma vez que pode aumentar o rendimento do diagnóstico do exame.

A segurança de doses repetidas não foi estabelecida em crianças e adolescentes (2 anos e mais de idade), em doentes com disfunção renal ou idosos. A repetição da dose não é aconselhável nestas populações.

Dados limitados sobre outros agentes de contraste com gadolínio sugerem que para a exclusão de metástases cranianas adicionais num doente com uma metástase solitária ressecável conhecida, um exame de RM com a injeção da dose de 300 micromol/kg de peso corporal de Optimark pode conduzir a um diagnóstico de maior confiança.

População pediátrica

Não se consideram necessários ajustes posológicos em crianças com mais de 2 anos de idade. Optimark é contra-indicado em recém-nascidos até 4 semanas de idade. Optimark não é recomendado para a utilização em crianças com menos de dois anos de idade, uma vez que a segurança, a eficácia e o impacto da função renal imatura não foram estudados neste grupo etário.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é considerado necessário proceder ao ajuste da dose. Deve exercer-se precaução em doentes idosos.

Disfunção renal e hepática

Optimark é contra-indicado em doentes com disfunção renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e/ou lesão renal aguda e em doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou em doentes no período perioperatório de transplante hepático. Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada ($\text{TFG} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) com uma dose que não exceda 100 micromol/kg de peso corporal. Não deve ser utilizada mais de uma dose durante um exame. Devido à ausência de informação sobre administração repetida, as injeções

de Optimark não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre injeções seja de, pelo menos, 7 dias.

Modo de administração

O agente deve ser administrado por injeção intravenosa periférica sob a forma de bólus. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida de uma injeção de 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Recomenda-se a inserção de um cateter venoso permanente flexível.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O recipiente e a solução devem ser inspeccionados antes de utilizar.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação formais.

Demonstrou-se que a gadoversetamida causa interferência na medição do cálcio sérico utilizando o método colorimétrico da orto-cresolftaleína complexona (OCP). Contudo, a administração de gadoversetamida não provoca uma verdadeira diminuição no cálcio sérico. Na presença de gadoversetamida, a técnica de OCP produz um valor baixo e incorrecto do cálcio plasmático. A magnitude deste artefacto de medição é proporcional à concentração de gadoversetamida no sangue, e em doentes com uma depuração renal normal podem ser obtidos valores precisos aproximadamente 90 minutos a seguir à injeção. Em doentes com função renal comprometida, a depuração da gadoversetamida será abrandada e a interferência com a determinação do cálcio pelo método OCP será prolongada. A gadoversetamida não afecta os outros métodos de medição do cálcio sérico, tais como o método colorimétrico do arsenazo III, a espectroscopia de absorção atómica e a espectroscopia de massa com plasma conjugado por indução.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

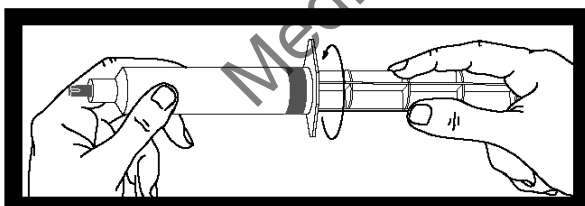
Optimark destina-se apenas a utilização única; as porções não utilizadas devem ser eliminadas.

Não utilizar a solução se esta apresentar descoloração ou partículas. Se for utilizado equipamento não descartável, deve ter-se um cuidado extremo para evitar uma contaminação residual com vestígios de agentes de limpeza.

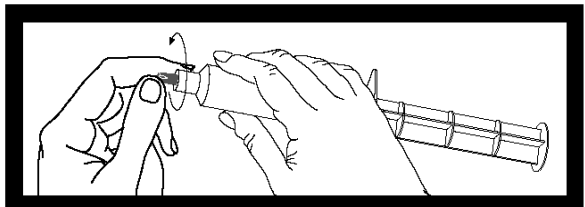
Seringas pré-cheias:

Montagem e inspecção

Inspeccione a seringa relativamente a sinais de fugas. Não utilizar se forem observadas fugas.



Após ter enroscado a vareta impulsora no pistão da seringa, é importante **rodar a vareta uma ½ volta adicional** para que o pistão cinzento rode livremente



Antes de utilizar a seringa, desenrosque a ponteira cinzenta e elimine-a. A seringa está agora pronta para a adaptação da agulha ou do tubo para perfusão.

Elimine a seringa e a porção não utilizada da solução após a utilização.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O rótulo destacável de rastreio nas seringas pré-cheias deve ser colado ao registo do doente para possibilitar um registo preciso do agente de contraste com gadolínio utilizado. A dose utilizada também deve ser registada.

Se forem utilizados registos eletrónicos do doente, o nome do produto, o número de lote e a dose devem ser introduzidos no registo do doente.

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Optimark 500 micromol/ml solução injectável em frasco para injectáveis Gadoversetamida

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe administrarem este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Optimark e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Optimark
3. Como Optimark é administrado
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Optimark
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Optimark e para que é utilizado

Optimark contém a substância ativa gadoversetamida. A gadoversetamida é utilizada como “agente de contraste” em imagiologia de ressonância magnética.

Optimark é apenas para uso em diagnóstico. É utilizado em doentes adultos e em crianças com dois anos e mais de idade, que vão ser submetidos a imagiologia de ressonância magnética (IRM), um tipo de exame em que são obtidas imagens dos órgãos internos. Optimark é utilizado para obter um exame mais nítido em doentes que têm ou pensa-se que têm anomalias no cérebro, coluna vertebral ou fígado.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Optimark

Não utilize Optimark

se tem alergia

- à substância ativa gadoversetamida ou
- a qualquer outro componente de Optimark(ver secção 6) ou
- a outros agentes de contraste com gadolínio

Não lhe pode ser administrado Optimark

- se sofrer de disfunção renal grave e/ou aguda ou
- se for um doente que vai ser ou foi submetido a transplante do fígado, uma vez que a utilização de Optimark em doentes com estas doenças foi associada a uma doença denominada fibrose sistémica nefrogénica (FSN). A FSN é uma doença que envolve o espessamento da pele e dos tecidos conjuntivos. A FSN pode resultar na imobilidade debilitante das articulações, fraqueza muscular ou pode afectar o funcionamento normal dos órgãos internos que pode potencialmente constituir perigo de vida.
- Optimark não pode ser utilizado em bebés recém-nascidos até à idade de 4 semanas.

Antes de Optimark lhe ser administrado terá de fazer análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de Optimark ser utilizado:

- se sofrer de alergias (p. ex., a medicamentos, marisco, febre dos fenos, urticária) ou asma
- se tiver tido reacções anteriores a injeções de um agente de contraste, incluindo antecedentes prévios de reacção a agentes de contraste à base de iodo
- se os seus rins não funcionarem adequadamente
- se recentemente tiver sido ou se brevemente vai ser submetido a transplante do fígado
- se sentir sede e/ou se tiver tomado apenas pequenas quantidades ou nenhuma bebida antes do exame
- se estiver a tomar um tipo especial de medicamentos anti-hipertensores, i. e., um beta-bloqueante
- se tiver uma doença cardíaca
- se tiver epilepsia ou lesões cerebrais
- se estiver a fazer uma dieta controlada em sódio

Se algum destes pontos se aplicar a si, o seu médico decidirá se o exame planeado é possível ou não.

Crianças e adolescentes

Optimark não é recomendado em crianças que têm menos de dois anos de idade.

Outros medicamentos e Optimark

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e aleitamento

Optimark não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja rigorosamente necessário. A amamentação deve ser interrompida durante pelo menos 24 horas após Optimark lhe ter sido administrado.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se for um doente ambulatorio e planear conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas, tome em consideração que podem ocorrer tonturas após ter sido submetido a um procedimento que envolva a injeção de Optimark.

Até 1 em 100 pessoas podem ser afetadas.

Optimark contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de até 17 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Os frascos para injectáveis de 10 ml e os frascos para injectáveis de 15 ml contêm menos de 1 ml de sódio, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

Doses mais elevadas contêm 1 mmol de sódio ou mais, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

3. Como Optimark é administrado

Os procedimentos de diagnóstico que envolvem a utilização de agentes de contraste devem ser realizados sob a supervisão de um médico com a formação necessária e um conhecimento profundo do procedimento a ser efetuado.

A dose habitual

A dose habitual é de 0,2 ml/kg de peso corporal é a mesma em adultos e crianças de 2 anos e mais de idade. Corresponde a 14 ml para um indivíduo com 70 kg e o seu volume é injectado ao longo de cerca

de 7 a 14 segundos, normalmente numa veia do braço. A injeção é então irrigada com uma injeção de solução salina para certificar que nada é deixado na agulha ou no tubo utilizado para a injeção.

Em adultos, uma segunda dose pode ser administrada até 30 minutos após a primeira injeção. Quando se estudam certas anomalias no cérebro, pode ser necessário que Optimark seja utilizado numa dose três vezes a dose habitual numa injeção em adultos. O médico decidirá quanto Optimark é necessário para o seu exame. Deve informar imediatamente o seu médico ou enfermeiro/técnico se sentir dor em redor da área em que a agulha é colocada.

Dosagem em grupos especiais de doentes

Em doentes com problemas renais moderados não deve ser utilizada mais do que uma dose de Optimark durante um exame. As injeções de Optimark não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre injeções seja de pelo menos 7 dias.

Não é necessário ajustar a sua dose se tiver idade igual ou superior a 65 anos, mas terá de fazer análises ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem.

Se lhe for administrado mais Optimark do que deveria

Se for administrado demasiado Optimark, é improvável que este lhe faça grande mal, uma vez que doses muito mais altas não provocaram quaisquer problemas quando algumas pessoas as receberam. Se os seus rins estiverem a funcionar normalmente, é pouco provável que tenha algum problema. Optimark pode ser removido mediante diálise. Se pensa que lhe foi injectado demasiado Optimark, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro/técnico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Deve comunicar qualquer dos seguintes sintomas imediatamente ao seu médico ou enfermeiro/técnico e obter o tratamento imediato porque podem ser ou vir a ser muito graves: efeitos secundários que afetam o coração (desmaio, batimentos adicionais do coração, dor no peito) ou o sistema respiratório (falta de ar, aperto das vias aéreas, inchaço ou aperto na garganta, comichão ou corrimento do nariz, espirros).

A maior parte dos efeitos secundários observados após a utilização de Optimark foram de intensidade ligeira a moderada e de natureza transitória. Os efeitos secundários mais frequentes foram um sabor estranho na boca, sensação de calor, dores de cabeça e tonturas.

Os efeitos secundários possíveis são descritos a seguir com mais pormenor.

As frequências de seguida apresentadas e os seguintes sintomas têm por base ensaios clínicos e a experiência na utilização de Optimark após este ter sido introduzido no mercado:

Frequência	Efeitos secundários possíveis
Frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 10)	dores de cabeça, sabor estranho na boca, sensação de calor
Pouco frequentes (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)	reação alérgica/hipersensibilidade, tonturas, sensação de formigueiro, entorpecimento, olfacto reduzido, pele vermelha e quente, congestão nasal, garganta dorida, náuseas, diarreia, comichão, erupção cutânea, desconforto no peito, dor no peito, sensação de frio, incluindo sensação de frio nas extremidades, reacções no local da administração, alterações dos níveis de cálcio no sangue

Frequência	Efeitos secundários possíveis
Raros (podem afetar até 1 pessoa em cada 1.000)	diminuição do apetite, sensação de ansiedade, distúrbios do sono, sensação de sonolência, sensação de ardor, uma sensação de movimento ou vertigens, zumbido nos ouvidos, vermelhidão da pálpebra, dor ocular, visão desfocada, olhos raiados de sangue, consciência do batimento cardíaco, batimentos cardíacos irregulares, batimentos cardíacos extra, pressão arterial baixa, falta de ar, rouquidão, corrimento nasal, aperto na garganta, água na boca, dor abdominal, obstipação, boca seca, urticária, suores frios, vermelhidão, suores, nível sanguíneo mais elevado de uma substância (creatinina) que é habitualmente eliminada pelos rins, sangue na urina, inchaço facial, fraqueza e sintomas semelhantes a fadiga e sensação geral de mal-estar, febre, inchaço nos membros, arrepios, dores, sensação de frio nas extremidades, aumento da enzima hepática, análise da urina anormal, aumento dos valores de minerais na urina, proteínas na urina, aumento da enzima cardíaca e muscular, diminuição da hemoglobina, tremores, convulsão, olhos com tom rosa, batimento cardíaco rápido, pressão arterial alta, aperto nas vias respiratórias, garganta ou cordas vocais inchadas, garganta dorida, tosse, comichão no nariz, espirros, sudorese
Muito raros (podem afetar até 1 pessoa em cada 10.000)	inchaço à volta dos olhos, traçado cardíaco do ECG anómalo, vômitos
Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	endurecimento da pele que pode afectar também os tecidos moles e os órgãos internos (fibrose sistémica nefrogénica), sensação de mal-estar

Existem comunicações de fibrose sistémica nefrogénica (que provoca o endurecimento da pele e pode afectar também os tecidos moles e os órgãos internos).

Quando Optimark foi utilizado em crianças com 2 ou mais anos de idade, estes tiveram efeitos secundários semelhantes aos dos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Optimark

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injectáveis, após EXP.

Manter o frasco para injectáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não refrigerar ou congelar.

O medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Não utilize este medicamento se verificar alteração da cor da solução ou a presença de partículas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Optimark

- A substância activa é a gadoversetamida.
1 ml contém 330,9 mg de gadoversetamida, equivalente a 500 micromol.
Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém 3309 mg de gadoversetamida.
Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 4963,5 mg de gadoversetamida.
Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 6618 mg de gadoversetamida.
- Os outros componentes são: versetamida, hidróxido de cálcio, cálcio, cloreto di-hidratado, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico, água para preparações injectáveis

Qual o aspecto de Optimark e conteúdo da embalagem

Os frascos para injectáveis de Optimark contêm uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Optimark é fornecido em frascos para injectáveis, fechados com rolhas de borracha de bromobutilo e cápsulas de fecho de alumínio.

Os frascos para injectáveis de Optimark são fornecidos nas seguintes apresentações:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Fabricante

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Indicações terapêuticas

Optimark é indicado para a utilização em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do sistema nervoso central (SNC) e fígado. Proporciona um melhoramento do contraste e facilita a visualização e ajuda na caracterização de lesões focais e estruturas anormais no SNC e no fígado de doentes adultos e em crianças com dois anos e mais de idade com patologia conhecida ou altamente suspeita.

Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a outros produtos contendo gadolínio ou a qualquer um dos excipientes.
- Optimark é contraindicado em doentes com disfunção renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda, em

- doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou em
- doentes no período perioperatório de transplante hepático e em
- recém-nascidos até 4 semanas de idade.

Advertências e precauções especiais de utilização

Como com os demais agentes de contraste paramagnéticos, o aumento da IRM com Optimark pode prejudicar a visualização de lesões existentes. Algumas destas lesões podem ser vistas em IRM sem aumento de contraste. Por isso, deve ter-se cuidado quando é efectuada a interpretação do exame com aumento de contraste na ausência de uma IRM idêntica, sem aumento de contraste.

Antes do exame, deve ter-se o cuidado de confirmar se os doentes estão suficientemente hidratados

Hipersensibilidade

Também podem ocorrer reacções do foro alérgico e outras reacções idiossincráticas com a gadoversetamida, que se podem manifestar em forma de reacções cardiovasculares, respiratórias e cutâneas. A maioria destas reacções ocorre em menos de meia hora após a administração do meio de contraste. Como com todos os meios de contraste da mesma classe, em casos raros podem ocorrer reacções tardias (após horas ou dias); contudo, nenhuma foi referida nos ensaios clínicos completos. Em caso de ocorrência de reacções de hipersensibilidade, deve suspender-se de imediato a administração do meio de contraste e iniciar-se o tratamento intravenoso, caso seja necessário. Durante o exame, é necessária a supervisão de um médico e recomenda-se a introdução de um cateter permanente flexível. Para permitir uma acção imediata em situações de emergência, devem estar imediatamente disponíveis medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteróides e atropinas), tubo endotraqueal e ventilador.

O risco de reacções de hipersensibilidade aumenta nos seguintes casos:

- doentes com predisposição alérgica
- doentes com asma brônquica; nestes doentes aumenta especialmente o risco de broncoespasmo
- doentes com antecedentes de reacções a agentes de contraste, incluindo antecedentes prévios de reacção a agentes de contraste à base de iodo

Antes da injeção de meios de contraste, os doentes devem ser inquiridos sobre se têm alergias (p. ex., alergia a marisco ou a medicamentos, febre dos fenos, urticária), se têm hipersensibilidade a meios de contraste e se têm asma brônquica. Pode ser considerada a pré-medicação com anti-histamínicos e/ou glucocorticóides.

Doentes a tomarem beta-bloqueantes

Deve ter-se em atenção que doentes a utilizarem beta-bloqueantes não respondem necessariamente aos beta-agonistas habitualmente utilizados no tratamento de reacções de hipersensibilidade.

Doentes com doença cardiovascular

Neste grupo de doentes, as reacções de hipersensibilidade podem ser graves. Especialmente em doentes com doenças cardíacas graves (p. ex., insuficiência cardíaca grave, doença arterial coronária), as reacções cardiovasculares podem deteriorar-se. No entanto, estas não foram evidentes em ensaios clínicos com Optimark.

Doenças do sistema nervoso central

Em doentes com epilepsia ou lesões cerebrais, a probabilidade de convulsões durante o exame pode aumentar. São necessárias precauções aquando do exame destes doentes (p. ex., monitorização do doente) e devem estar disponíveis equipamentos e medicamentos necessários para o tratamento rápido de possíveis convulsões.

Doentes com compromisso da função renal

Antes da administração de Optimark, todos os doentes devem ser despistados relativamente a disfunção renal através de análises laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de Optimark e de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com disfunção renal grave aguda ou crónica (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) e/ou lesão renal aguda. O Optimark é contra-indicado neste tipo de doentes (ver secção Contra-indicações). Doentes que foram ou são submetidos a um transplante hepático estão particularmente em risco uma vez que a incidência da disfunção renal aguda é elevada

neste grupo. Por isso, Optimark não deve ser utilizado em doentes que vão ser ou foram submetidos a transplante hepático e em recém-nascidos. O risco de desenvolver FSN em doentes com disfunção renal moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m²) é desconhecido. Por isso, Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada. A gadoversetamida é dialisável. A hemodiálise logo após a administração de Optimark pode ser útil na remoção de Optimark do corpo. Não existem indícios que suportem o início da hemodiálise para a prevenção ou tratamento de FSN em doentes que não tenham ainda sido submetidos a hemodiálise.

Em doentes com compromisso renal no início do tratamento, ocorreu lesão renal aguda que exigiu diálise com a utilização de Optimark. O risco de lesão renal aguda pode aumentar com uma dose aumentada de meio de contraste. Administrar a dose mais baixa possível para uma imagiologia adequada.

Crianças e adolescentes

Optimark não deve ser administrado com um auto-injector. A dose necessária deve ser administrada manualmente a crianças de 2 a 11 anos de idade para evitar uma sobredosagem por engano.

Recém-nascidos e bebés

Optimark não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade. A segurança e a eficácia não foram estudadas neste grupo etário.

Idosos

Uma vez que a depuração renal da gadoversetamida pode estar diminuída nos idosos, é particularmente importante despistar os doentes com idade igual ou superior a 65 anos relativamente a disfunção renal.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de até 17 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Os frascos para injectáveis de 10 ml e os frascos para injectáveis de 15 ml contêm menos de 1 ml de sódio, ou seja, são praticamente "isentos de sódio".

Doses mais elevadas contêm 1 mmol de sódio ou mais, o que deve ser tido em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

20 ml da solução contêm 28,75 mg de sódio.

Ferro e zinco séricos

Deve ter-se cuidado visto que foram observadas diminuições passageiras nos parâmetros séricos de ferro e zinco nos ensaios clínicos. O significado clínico destes factos é desconhecido.

Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de gadoversetamida em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Optimark não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija a utilização de gadoversetamida.

Amamentação

Desconhece-se se gadoversetamida é excretada no leite humano. Existe informação insuficiente sobre a excreção de gadoversetamida no leite animal. Não pode ser excluído qualquer risco para os latentes. A amamentação deve ser interrompida durante pelo menos 24 horas após a administração de Optimark.

Fertilidade

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos clínicos sobre fertilidade.

Posologia e modo de administração

Optimark só deve ser administrado por médicos com experiência no campo da prática de IRM clínica. Para permitir a ação imediata em emergências, têm de estar imediatamente disponíveis os medicamentos necessários (p. ex., epinefrina/adrenalina, teofilina, anti-histamínicos, corticosteroides e atropinas), um tubo endotraqueal e um ventilador.

Posologia

O agente deve ser administrado por bólus intravenoso periférico numa dose de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) de peso corporal. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida por uma injeção de irrigação de 5 ml de solução injectável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). O procedimento de imagiologia deve ser terminado no prazo de 1 hora após a administração do meio de contraste.

Repetição da dose

Na IRM craniana, se apesar de uma dose única de IRM com aumento de contraste persistir uma forte suspeita clínica de uma lesão ou quando a informação mais precisa sobre o número, tamanho ou extensão das lesões puder influenciar o controlo ou a terapêutica do doente, em indivíduos com função renal normal pode ser administrada uma segunda injeção em bólus de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) no prazo de 30 minutos da primeira injeção uma vez que pode aumentar o rendimento do diagnóstico do exame. A segurança de doses repetidas não foi estabelecida em crianças e adolescentes (2 anos e mais de idade), em doentes com disfunção renal ou idosos. A repetição da dose não é aconselhável nestas populações.

Dados limitados sobre outros agentes de contraste com gadolínio sugerem que para a exclusão de metástases cranianas adicionais num doente com uma metástase solitária ressecável conhecida, um exame de RM com a injeção da dose de 300 micromol/kg de peso corporal de Optimark pode conduzir a um diagnóstico de maior confiança.

População pediátrica

Não se consideram necessários ajustes posológicos em crianças com mais de 2 anos de idade. Optimark é contra-indicado em recém-nascidos até 4 semanas de idade. Optimark não é recomendado para a utilização em crianças com menos de dois anos de idade, uma vez que a segurança, a eficácia e o impacto da função renal imatura não foram estudados neste grupo etário.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é considerado necessário proceder ao ajuste da dose. Deve exercer-se precaução em doentes idosos.

Disfunção renal e hepática

Optimark é contra-indicado em doentes com disfunção renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e/ou lesão renal aguda e em doentes que tenham sido submetidos a transplante hepático ou em doentes no período perioperatório de transplante hepático. Optimark só deve ser utilizado após a avaliação cuidadosa do risco/benefício em doentes com disfunção renal moderada ($\text{TFG} 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) com uma dose que não exceda 100 micromol/kg de peso corporal. Não deve ser utilizada mais de uma dose durante um exame. Devido à ausência de informação sobre administração repetida, as injeções de Optimark não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre injeções seja de, pelo menos, 7 dias.

Modo de administração

O agente deve ser administrado por injeção intravenosa periférica sob a forma de bólus. Para assegurar a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida de uma injeção de 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%).

Recomenda-se a inserção de um cateter venoso permanente flexível.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O recipiente e a solução devem ser inspeccionados antes de utilizar.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação formais.

Demonstrou-se que a gadoversetamida causa interferência na medição do cálcio sérico utilizando o método colorimétrico da orto-cresolftaleína complexona (OCP). Contudo, a administração de gadoversetamida não provoca uma verdadeira diminuição no cálcio sérico. Na presença de gadoversetamida, a técnica de OCP produz um valor baixo e incorrecto do cálcio plasmático. A magnitude deste artefacto de medição é proporcional à concentração de gadoversetamida no sangue, e em doentes com uma depuração renal normal podem ser obtidos valores precisos aproximadamente 90 minutos a seguir à injeção. Em doentes com função renal comprometida, a depuração da gadoversetamida será abrandada e a interferência com a determinação do cálcio pelo método OCP será prolongada. A gadoversetamida não afecta os outros métodos de medição do cálcio sérico, tais como o método colorimétrico do arsenazo III, a espectroscopia de absorção atómica e a espectroscopia de massa com plasma conjugado por indução.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Optimark destina-se apenas a utilização única; as porções não utilizadas devem ser eliminadas.

Optimark deve ser puxado para o interior da seringa e utilizado de imediato. Não utilizar a solução se esta apresentar descoloração ou partículas. Se for utilizado equipamento não descartável, deve ter-se um cuidado extremo para evitar uma contaminação residual com vestígios de agentes de limpeza.

O produto deve ser examinado antes de utilizar para verificar se todos os sólidos estão dissolvidos e se o recipiente e a rolha não estão danificados. Caso persistam sólidos, o frasco para injectáveis deve ser rejeitado.

Rejeite a seringa e a porção não utilizada da solução após a utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O rótulo destacável de rastreio nos frascos para injectáveis deve ser colado ao registo do doente para possibilitar um registo preciso do agente de contraste com gadolínio utilizado. A dose utilizada também deve ser registada. Se forem utilizados registos eletrónicos do doente, o nome do produto, o número de lote e a dose devem ser introduzidos no registo do doente.