

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

“ ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPTİMARK 500 mikromol/ml

Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml enjeksiyon için çözelti, 500 mikromole eşdeğer 330.9 mg gadoversetamid içerir; bu da 78.6 mg gadolinyuma eşdeğerdir.

Yardımcı madde(ler):

pH ayarlaması gerektiğinde Sodyum hidroksit içerebilir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakonda enjeksiyon için çözelti.

Renksiz ila soluk sarı renkte berrak çözelti.

pH: 6.0 – 7.5

Ozmolalite(37°C): 1000 – 1200 mOsm/kg

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün sadece tanı amaçlı kullanım içindir.

Optimark, santral sinir sistemi (SSS) ve karaciğerin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kullanılmak üzere endikedir. Optimark, kontrast artışı sağlar ve bilinen veya yüksek derecede patolojisi olan erişkin hastalarda ve iki yaş ve üzeri çocuklarda, SSS ve

karaciğerdeki fokal lezyonların ve anormal yapıların görüntülenmesini ve karakterizasyonunu kolaylaştırır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Optimark, bolus periferik intravenöz enjeksiyon olarak 0.2 ml/kg (100 mikromol/kg) vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır. Kontrast maddenin tam olarak enjekte edilmesini sağlamak için, enjeksiyonu takiben 5 ml %0.9 w/v sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi enjekte edilerek yıkama işlemi yapılmalıdır. Görüntüleme prosedürü, Optimark uygulamasından sonraki 1 saat içerisinde tamamlanmalıdır.

Tekrarlanan doz

Kraniyal MRG'de, şayet bir tek doz kontrast ile artırılmış MRG'ye rağmen bir lezyon mevcudiyetine dair güçlü bir şüphe ya da lezyonların sayısı, boyutu ve yaygınlığı hakkında daha doğru bilginin hasta yönetimini ya da tedavisini etkileme ihtimali varsa, normal renal fonksiyonlu bireylerde ilk enjeksiyonun 30 dakikası içinde, tetkikin teşhis verimini artırabilen, 0.2 mL/kg'lık (100 mikromol/kg) ikinci bir bolus enjeksiyonu uygulanabilir.

Diğer gadolinyum kontrast ajanlarla sınırlı veriler, bilinen bir soliter çıkarılabilir metastazı olan bir hastada ilave kraniyal metastazları dışarda bırakmak için, 300 mikromol/kg vücut ağırlığı dozda Optimark enjeksiyonu ile bir MR tetkik, daha yüksek teşhis emniyeti sağlar.

Uygulama Şekli

Optimark, bolus periferik intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmalıdır. Kontrast maddenin tam olarak enjekte edilmesini sağlamak için, enjeksiyonu takiben 5 ml %0.9 w/v sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi enjekte edilerek yıkama işlemi yapılmalıdır. Bir esnek kalıcı venöz kateter takılması tavsiye edilir, bakınız bölüm 4.4.

Optimark, 2 ila 11 yaşındaki çocuklara otoenjektör ile uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Optimark, yalnızca klinik MRG uygulaması alanında deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Ürünün uygulama şekli için "6.6 Tıbbi Üründen Arta Kalan Maddelerin İmhası ve Diğer Özel Önlemler" bölümüne bakınız.

Tıbbi ürün hazırlanmadan veya uygulanmadan önce alınması gereken önlemler

Kap ve çözelti, kullanılmadan önce bölüm 6.6'da açıklandığı gibi incelenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Optimark, şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dak./1.73m²) olan hastalarda ve perioperatif karaciğer transplantasyon periyodunda olan hastalarda kontrendikedir (bakınız bölüm 4.3). Orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan (GFR 30-59 ml/dak./1.73m²) hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanımdan kaçınılmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Bir tarama esnasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlayan uygulama hakkında yeterli bilgi olmadığından dolayı, enjeksiyonlar arasında en az 7 gün olmadıkça Optimark enjeksiyonu tekrarlanmamalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir. Bu popülasyonda tekrarlanan doz uygulaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

2 yaşın üzerindeki çocuklarda doz ayarlaması gerekli kabul edilmemektedir.

Optimark, 4 haftalığa kadar yenidoğanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). 2 yaşın altındaki çocuklarda güvenlilik, etkililik ve olgunlaşmamış böbrek fonksiyonunun etkisi incelenmediğinden, bu yaş grubunda Optimark kullanılması önerilmemektedir. Çocuklarda ve adolosanlarda (2 yaş ve üzeri) tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir. Bu popülasyonda tekrarlanan doz uygulaması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Yaşlılarda tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir. Bu popülasyonda tekrarlanan doz uygulaması önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Optimark aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Gadoversetamide ya da diğer gadolinyum ürünlerine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Şiddetli böbrek yetmezliği olanlarda (GFR <30 ml/dak./1.73 m²)
- Karaciğer nakli geçirmiş veya perioperatif karaciğer transplantasyon periyodunda olan hastalarda
- 4 haftaya kadar olan yenidoğanlarda (bakınız bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kontrastsız MRG ile tespit edilebilen lezyonların bozulmuş görüntülemesi

Herhangi bir paramanyetik kontrast ajanda olduğu gibi, gadoversetamid ile MRG artırılması, mevcut lezyonların görüntülemesini bozabilir. Bu lezyonların bazıları, artırılmamış kontrastsız MRG’de görülebilir. Bu nedenle, eşlik eden bir artırılmamış MRG yokluğunda, kontrast artırılmış MRG yorumlanırken dikkat gösterilmelidir.

Tetkik öncesi, hastaların yeterince hidrate edilmesine dikkat edilmelidir.

Hipersensitivite

Kardiyovasküler, respiratuvar ve cilt reaksiyonları formunda açığa çıkabilen, alerjik ve idiyosenkratik reaksiyonlar gadoversetamid ile de oluşabilir (bakınız bölüm 4.8). Bu reaksiyonların hemen hepsi, kontrast madde uygulamasının ardından yarım saat içinde olur. Aynı sınıftaki tüm diğer kontrast maddelerle olduğu gibi, nadir vakalarda geç reaksiyonlar (saatler ve günler sonra) olabilir; bununla birlikte, tamamlanmış klinik çalışmalarda hiçbir bildirim olmamıştır.

Şayet hipersensitivite reaksiyonu olur ise, kontrast madde uygulaması derhal kesilmeli ve gerekirse intravenöz tedavi başlanmalıdır.

Tetkik sırasında bir uzman gözetimi gereklidir ve bir esnek kalıcı kateter takılması tavsiye edilir. Acil durumlarda hemen aksiyonu kolaylaştırmak için, gerekli tıbbi ürünler (örn. epinefrin/adrenalin, teofilin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve atropin), endotrakeal tüp ve ventilatör derhal hazır olmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda hipersensitivite reaksiyonları riski artar:

- Alerjik predispozisyonlu hastalar
- Bronşiyal astımlı hastalar; bu hastalarda özellikle artmış bronkospazm riski
- Önceden bir iyotlu kontrast ajana reaksiyon tıbbi öyküsü içeren, bir kontrast ajana reaksiyon tıbbi öykülü hastalar

Kontrast madde enjeksiyonu öncesi, hastalara, herhangi bir alerjileri (örn. deniz ürünleri veya tıbbi ürünlere alerjiler, saman nezlesi, ürtiker) olup olmadığı, kontrast maddelere hipersensitivite gösterip göstermedikleri ve bronşiyal astımı olup olmadığı sorulmalıdır. Antihistaminiklerle ve/veya glukokortikoidlerle premedikasyon değerlendirilebilir.

Beta-blokör kullanan hastalar

Beta-blokör kullanan hastaların, genellikle hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisi için kullanılan beta-agonistlere yanıt vermemesinin kaçınılmaz olduğu göze alınmalıdır.

Kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalar

Bu gruptaki hastalarda hipersensitivite reaksiyonları şiddetli olabilir. Özellikle ciddi kalp hastalıkları (örn. şiddetli kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı) olan hastalarda kardiyovasküler reaksiyonlar kötüleşebilir. Bununla birlikte bunlar, Optimark'ın klinik çalışmalarında ortaya çıkmamıştır.

Santral sinir sistemi bozuklukları

Epilepsi ya da beyin lezyonlarından şikayeti olan hastalarda, tetkik sırasında konvülsiyon ihtimali artabilir. Bu hastaları tetkik ederken tedbir alınmalıdır (örn.hastanın izlenmesi) ve olası konvülsiyonların hızlı tedavisi için gerekli ekipman ve tıbbi ürünler hazır olmalıdır.

Böbrek yetmezliği ve karaciğer transplantlı hastalar

Optimark'ı uygulamadan önce, tüm hastalar laboratuvar test sonuçları alınarak renal disfonksiyon için tetkik edilmelidir.

Akut ya da kronik şiddetli böbrek yetmezliği olan ($GFR < 30 \text{ ml/dak./1.73m}^2$) hastalarda, Optimark ve bazı diğer gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile ilişkili nefrojenik sistemik fibroz (NSF) bildirimleri olmuştur. Bu nedenle Optimark, akut veya kronik ağır böbrek yetmezliği ($GFR < 30 \text{ ml/dak./1.73m}^2$), hepato-renal sendrom veya perioperatif karaciğer transplantasyon dönemi ile ilişkili herhangi bir derecede akut böbrek yetmezliği olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis oluşma riskinden dolayı kullanılmamalıdır. Ayrıca Optimark, 4 haftaya kadarki yenidoğanlarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 4.3).

Orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan ($GFR 30-59 \text{ ml/dak./1.73m}^2$) hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gadoversetamid diyaliz edilebilir. Optimark uygulanmasından kısa bir süre sonra yapılan hemodiyaliz, Optimark'ın vücuttan atılmasında faydalı olabilir. Halen hemodiyaliz almamış hastalarda, NSF'i önlemek ya da tedavi etmek için hemodiyalize başlamayı destekleyen hiçbir bulgu yoktur.

Çocuklar ve adolesanlar

Optimark bir otomatik enjektör ile uygulanmamalıdır. 2 ila 11 yaşındaki çocuklarda, yanlılıkla fazla dozdan sakınmak için gerekli doz el ile uygulanmalıdır.

Yeni doğanlar ve bebekler

Optimark, iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Güvenlilik ve etkinlik, bu yaş grubunda çalışılmamıştır.

Yaşlılar

Yaşlılarda gadoversetamidin renal klerensi bozulmuş olabileceğinden, 65 yaş ve sonrası hastaların renal disfonksiyon için tetkik edilmesi özellikle önemlidir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün 17 ml'ye kadar her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir. Daha yüksek dozlar 1 mmol ya da daha fazla sodyum içerir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Serum demir ve inko

Klinik çalışmalarda serum demir ve çinko düzeylerinde geçici düşüşler gözlenmiştir bu nedenle dikkat edilmelidir. Bunun klinik belirginliği bilinmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim Őekilleri

Resmi herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Optimark'ın orto-krezolftalein komplekson (OCP) kolorimetrik yöntemle serum kalsiyum düzeyi ölümünde etkileşime neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, gadoversetamid'in uygulanması serum kalsiyum düzeyinde gerçek bir düşüşe neden olmamaktadır. Gadoversetamid varlığında, bu teknikle yapılan ölümlerde plazma kalsiyum değeri hatalı bir Şekilde düşük bulunur. Bu artefaktın büyüklüğü kandaki gadoversetamid konsantrasyonuyla orantılıdır ve böbrek klerensi normal olan hastalarda enjeksiyondan yaklaşık 90 dakika sonra doğru değerler elde edilebilir. Böbrek fonksiyonu tehlikeli düzeyde olan hastalarda, gadoversetamid klerensi yavaşlar ve OCP yöntemiyle kalsiyum tayini ile etkileşim uzar. Gadoversetamid serum kalsiyum düzeyinin llmesinde kullanılan diğer yöntemleri (rneğin arsenazo III kolorimetrik yöntem, atomik absorpsiyon spektroskopisi ve indüktif olarak eşleştirilmiş plazma kütle spektroskopisi) etkilemez.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/Doğum kontrolü

Klinik koşullar gadoversetamid kullanımını gerektirmedikçe gebelik döneminde Optimark'ın kullanılması önerilmediğinden çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda Optimark kullanımı öncesi gebelik testi uygulanması önerilir. Kontraseptif metodlar ile etkileşim hakkında veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Optimark, klinik koşullar gadoversetamid kullanımını gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gadoversetamid'in insanlarda anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen veriler gadoversetamid'in süt ile atıldığını göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). Emzirilen çocuk için risk göz ardı edilmemelidir. Optimark uygulamasından sonra emzirmeye en az 24 saat ara verilmelidir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Hayvan çalışmaları, tekrarlayan yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Klinik dışı veriler, üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Fertilite ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Optimark, araç ve makine kullanımı üzerinde etki göstermez veya göz ardı edilebilir etkiye sahiptir. Ayakta tedavi gören hastalar, araç sürerken ya da makine kullanırken, yaygın olmayan sıklıkta ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) baş dönmesi oluşabileceğini hesaba katmalıdırlar (bkz. bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Advers reaksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddette ve geçici nitelikte olduğu görülmüştür. En sık görülen advers reaksiyonlar disgozi, sıcak hissetme, baş ağrısı ve sersemlik olmuştur.

Gadoversetamid kullanımından sonra gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının büyük kısmının sinir sistemi reaksiyonları olduğu, bunu genel advers reaksiyonların, gastrointestinal bozuklukların/deri ve deri altı doku bozukluklarının takip ettiği saptanmıştır.

Ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir ve bunlar arasında anafilaktoid reaksiyonlar, kardiyovasküler reaksiyonlar ve alerjik solunum bozuklukları yer almaktadır. Tedavi semptomatik olmalı ve gerekli ilaçlar ve acil durum donanımı ciddi bir olay meydana geldiği takdirde derhal erişilebilecek durumda olmalıdır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalarda ve gadoversetamidin pazarlama sonrası kullanımında bildirilen advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir. Her bir yaygınlık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmuştur.

Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları

Seyrek: İştah kaybı

Psikiyatrik Hastalıklar

Seyrek: Anksiyete, uyku bozukluğu, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu

Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, disgozi

Yaygın olmayan: Sersemlik, hipoestezi, paraestezi, parozmi

Seyrek: Konvülsiyon, tremor, somnolans, yanma hissi

Çok seyrek: Senkop

Göz Hastalıkları

Seyrek: Göz kapaklarında eritem, gözde ağrı, görme bulanıklığı, konjunktivit, oküler hiperemi

Kulak ve İç Kulak Hastalıkları

Seyrek: Tinnitus, vertigo

Kardiyak Hastalıklar

Seyrek: Palpitasyonlar, birinci derece AV blok, ekstrasistoller, taşikardi, aritmi

Vasküler Hastalıklar

Yaygın olmayan: Flushing

Seyrek: Hipotansiyon, hipertansiyon

Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar

Yaygın olmayan: Nazal konjestiyon, boğaz iritasyonu

Seyrek: Dispne, disfoni, rinore, boğazda daralma, bronkospazm, öksürük, larenkste/farenkste ödem, farenjit, rinit, hapşırma.

Gastrointestinal Hastalıklar

Yaygın olmayan: Diyare, bulantı

Seyrek: Karın ağrısı, kabızlık, ağız kuruluğu, aşırı tükürük salgısı

Çok seyrek: Kusma

Deri ve Deri altı Doku Hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü

Seyrek: Ürtiker, soğuk terleme, eritem, hiperhidroz

Çok seyrek: Periorbital ödem

Bilinmiyor: Nefrojenik sistemik fibroz (NSF)

Böbrek ve İdrar Yolları Hastalıkları

Seyrek: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi, hematüri

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Sıcak hissetme

Yaygın olmayan: Göğüste sıkıntı hissi, göğüs ağrısı, soğuk hissetme (periferik soğukluk hissi dahil), uygulama yeri reaksiyonları

Seyrek: Üşüme, ağrı, yüzde ödem, asteni dahil astenik durumlar, yorgunluk ve kırıklık, ateş, periferik ödem, kendini anormal hissetme

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Anormal kan kalsiyum düzeyleri

Seyrek: ALT düzeylerinin yükselmesi, idrar tahlili sonuçlarının anormal bulunması, idrarda elektrolit düzeylerinin anormal bulunması, idrarda albümin, CPK düzeylerinde artış, hemoglobin düzeylerinde düşüş

Çok seyrek: Elektrokardiyogramda QT uzaması

Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar görülmüştür ve bunlar tahriş tipinde lokal reaksiyonlara yol açabilir.

Optimark ile nefrojenik sistemik fibroz (NSF) vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Optimark 2 yaş ve üstü çocuklarda araştırılmış ve erişkin popülasyondakine benzer bir güvenilirlik profili gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gadoversetamid, insanlarda 700 mikromol/kg'a (klinik dozun yedi katı) kadar dozlarda test edilmiştir. Aşırı dozun klinik sonuçları bildirilmemiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda akut toksisite semptomlarının görülme olasılığı yoktur. Optimark, hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak, hemodiyalizin nefrojenik sistemik fibrozun (NSF) önlenmesinde yeterli olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik Grup: MRG kontrast madde

ATC kodu: V08CA06

Gadoversetamid, gadolinyum (paramanyetik özelliklere sahip ve MRG'deki kontrast artışı etkisinden sorumludur) ve versetamid ligandı içeren bir şelattır.

Bir MRG kontrast ajanının amacı, lezyonun içindeki sinyal şiddeti değişikliklerini indükleyerek bunun çevresindeki normal yapılardan ayırt edilmesini kolaylaştırmaktır. Bu nedenle, bir kontrast ajanın kullanılması lezyonun saptanması ve görüntülenmesiyle ilgili eşiği düşürebilir. Gadolinyum içeren MRG kontrast ajanları (gadolinyum esaslı şelatlar), proton T1 (boyuna) ve T2 (spin-spin) relaksasyon zamanlarını değiştirerek lokal manyetik ortamda dolaylı yoldan etki gösterecek şekilde tasarlanmıştır ve genellikle kullanılan konsantrasyonda (100 mikromol/kg) T1 ağırlıklı sekanslar kullanıldığında T2 kısalması anlamlı düzeyde değildir ve T1 kısalması üstün durumdadır.

Bir ekstrasellüler gadolinyum şelatı olan gadoversetamid, intravenöz uygulamadan sonra, ekstrasellüler sıvıda/boşlukta hızla dengelenir ve büyük oranda glomerüler filtrasyonla elimine edilir. Bu özellikler nedeniyle, karaciğer görüntülemeye kontrast uygulamasından sonra görüntünün elde edilmesinde zamanlama kritik öneme sahiptir. Karaciğer metastazlarında, gadolinyum içeren kontrast ajanın uygulanmasından sonraki ilk 90 saniye içinde tümörle bunu çevreleyen karaciğer dokusu arasındaki sinyal farkı anlamlı oranda artar. Bu nedenle, kontrast ajanın bolus enjeksiyonundan 20 saniye sonra, ajan hepatik arterlerde baskın durumdayken hızlı bir görüntüleme sekansı başlatılmalı, sonra da enjeksiyondan sonraki 60. saniyede, dominant portal venöz faz esnasında bir kez daha yapılmalıdır. Karaciğere giden kanın yaklaşık %20'sini ve %80'ini sırasıyla hepatik arterler ve portal venöz sistem sağladığından, erken (hepatik arteriyel fazdaki) görüntüler hipervasküler lezyonlar için optimum lezyon görülebilirliği sağlarken portal venöz faz görüntüleri hipovasküler lezyonlar için faydalı olmaktadır (metastatik lezyonların çoğu nispeten hipovaskülerdir ve portal venöz fazda, sinyal şiddeti kontrastı belirgin bir şekilde artırılmış olan karaciğere göre daha düşük olan alanlar olarak ortaya çıkan bu lezyonlar daha iyi görüntülenir). Görüntüleme üç dakikadan uzun bir süre geciktirildiği takdirde, kontrast ajanın karaciğer parankimi ve

lezyonun (örn. metastaz) interstisyel boşluklarına difüze olarak lezyonu normal karaciğer parankimiyle izointens hale getirmesi nedeniyle hipovasküler ve hipervasküler lezyonların görülebilirliği azalabilir. Gecikmiş kontrast sonrası ya da dengelenme fazı görüntüleri (doz uygulamasından 5 dakikadan uzun bir süre sonra), lezyonların karakterizasyonuna yardımcı olur; örneğin metastazın merkezi kontrastı lezyonun interstisyel boşluğunda toplayabilir ve normal karaciğere göre hiperintens hale gelir. Kontrast artış paternindeki bu fark, lezyon karakterizasyonuna ve tanının güvenliliğine dayanılarak bir ayırıcı tanının formüle edilmesinde faydalı olmaktadır.

Beyin tümörlerinde gadolinyum (ya da iyot) içeren bir kontrast ajan kullanılarak sağlanan kontrast artışı, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına bağlıdır. Bu nedenle, bu ajanlar anormal KBB bozulmasının olduğu yerlerin markörleri olarak değerlendirilmiştir. KBB bozulduğunda, gadolinyum molekülleri interstisyel kompartmanın içine difüze olarak T1 ve T2 kısalmasının karakteristik paramanyetik etkisini oluşturur. Genel olarak, MRG'ye standart klinik dozda (100 mikromol/kg) kontrast ilavesinin lezyonların saptanması, tanımlanması ve özgünlüğü açısından anlamlı oranda üstün olmasını sağladığı görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

İntravenöz kullanım nedeniyle gastrointestinal yolla emilim söz konusu değildir.

Dağılım

Gadoversetamidin farmakokinetiği, iki kompartmanlı açık bir modele uymaktadır.

Normal erişkin deneklerde, uygulanan 100 mikromol/kg dozda, 12 normal gönüllüde rezidüel metodu ile hesaplanan ortalama dağılım yarı ömrü 13.3 ± 6.8 dakikadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda (normal denekler ve SSS ya da karaciğer patolojisi bulunan hastalar dahil) ortalama dağılım hacmi 158.7 ± 29.0 'dan 214.3 ml/kg'ye kadar (aralık 116,4'ten 295.0'a kadar) dır. Bu dağılım hacmi, (70 kg'lık bir vücut ağırlığı için yaklaşık 10-15 lt.) ekstrasellüler sıvıya dağılan bir tıbbi ürün ile tutarlıdır. Hiçbir çalışmada, doz seviyesinin dağılım hacmine etkisi tutarlı değildir. Gadoversetamid, *in vitro* olarak proteinlere bağlanmamaktadır.

Biyotransformasyon

Doza yüksek derecede bağı, idrardaki bozulmayan kompleks, gadoversetamid'in insanlarda oluşan anlamlı bir metabolizması olmadığını ortaya koymaktadır.

Eliminasyon

100 mikromol/kg dozdaki eliminasyon yarı ömrü, sağlıklı gönüllülerde 1.49 ± 0.15 saat, ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda (normal denekler ve SSS ya da karaciğer patolojisi olan hastalar dahil) ise 2.11 ± 0.62 saat olarak saptanmıştır.

Gadoversetamidin sağlıklı deneklerdeki ortalama plazma klerensi (111.0 ± 14.1 ml/dak./ 1.73 m² BSA), ortalama renal klerensten anlamlı derecede farklı değildir. Normal deneklerde ve karaciğer, SSS ve renal disfonksiyonlu çeşitli hasta kombinasyonlarında, renal gadoversetamid klerensi, toplam plazma klerensinin yaklaşık % 95'i olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlar (renal klerens / toplam plazma klerensi oranı 1'e yakındır) gadoversetamidin esas olarak böbrekler aracılığı ile temizlendiğini belirtmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum

Kinetik parametrelerin hiçbirinde doz düzeyinin (100 ila 700 mikromol/kg) fonksiyonu olarak herhangi bir sistematik fark görülmemiştir. Bu nedenle, bu doz aralığında Optimark'ın kinetiği doğrusal gibi görünmektedir.

Ayrıca, farmakokinetik veriler 2-18 yaş arası pediyatrik hastalarda da değerlendirilmiştir. Farmakokinetik parametrelerde, yaşa bağı, klinik açıdan anlamlı hiçbir etki gözlenmemiştir. Optimark *in vitro* olarak proteinlere bağlanmaz.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İrk:

Optimark'ın farmakokinetiği ve eliminasyonu hedef popülasyondaki (santral sinir sistemi ya da karaciğer patolojisi) ırk özelliklerinden etkilenmemektedir.

Cinsiyet:

Yetişkin erkek ve bayan bireyler iki farmakokinetik çalışmaya kaydedilmiştir. Farmakokinetik verilerde cinsiyete bağı anlamlı farklar tespit edilmemiştir.

Yaş etkileri:

Vücut ağırlığına göre düzeltildiğinde, gadoversetamid'in toplam vücut klerensi 2 – 11 yaş grubunda (143 ± 27.9 ml/saat/kg), 12 – 18 yaş grubunda (117 ± 26.1 ml/saat/kg) ve iki

yetişkin popülasyonunda (19 – 64 ve ≥ 65 yaş gruplarında sırasıyla, 82.1 ± 16.8 ve 56.5 ± 9.7 ml/saat/kg) gözlemlenen daha büyüktür. 2 – 11 ve 12 – 18 yaş gruplarında (sırasıyla, 1.4 ± 0.3 ve 1.6 ± 0.3 saat⁻¹) eliminasyon yarı ömrü, iki yetişkin popülasyonunda (19 – 64 ve ≥ 65 yaş gruplarında sırasıyla, 1.9 ± 0.5 ve 2.5 ± 0.5 saat⁻¹) gözlemlenen daha kısadır. Farmakokinetik verileri tespit edilen yaşlı hasta sayısı sınırlıydı (65 yaş üstü, N=3).

Böbrek yetmezliği:

Gadoversetamid plazma seviyeleri, azalan böbrek fonksiyonu ile lineer olarak artar; şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl<30 ml/dak.) bu altı kat azalmış bir gadoversetamid klerensine ve bağlı olarak altı kat artmış yaygın bir EAA ve $t_{1/2}$ etkisine neden olur. Gadoversetamid, sadece bir tek doz olarak uygulandığına göre bu, sınırlı bir süre için daha uzun ve daha yüksek bir etkiye yol açar. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, 72 saat sonra bile, idrardan tüm doz geri kazanılır ve sağlıklı popülasyonlarda 500 mikromol/kg'a kadar dozlar tedbir alınmadan uygulanır. Bununla birlikte, diğer gadolinyum içeren kontrast ajanlar ve gadoversetamid için böbrek yetmezliği ile ilişkilendirilebilir bildirilen NSF vakaları nedeniyle, Optimark bu hastalarda kullanılmamalıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, akut toksisite, üreme toksisitesi, lokal tolerans, antijenite ve genotoksisite, klinik olmayan çalışma verileri, insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

Fare ve köpeklerdeki tekrarlanan doz toksisite çalışması, böbreklerdeki tübüler hücrelerde vakuollerin oluştuğunu, bu da etkinin reversibilitesini gösterdi. Herhangi bir fonksiyonel bozukluk gözlenmedi.

3 aylıktan küçük köpeklerde Optimark'ın eliminasyonu, olgunlaşmamış böbrek fonksiyonu nedeniyle belirgin şekilde gecikmiş ve Optimark'a sistemik maruziyet ile sonuçlanmıştır. Bir yaşından olgunlaşma boyunca klinik dozun iki ila yirmi katı dozlarda haftalık tekrarlanan uygulama dokuların yaygın mineralizasyonuna yol açmış, bu durum ülseratif dermatit, dolaşımda kısıtlanma ve karaciğer disfonksiyonu gibi lokalize etkilere neden olmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Versetamid

Kalsiyum hidroksit

Kalsiyum klorür dihidrat

Sodyum hidroksit ve/veya hidroklorik asit (pH ayarlaması için)

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının yapılmamış olması nedeniyle Optimark başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 36 ay

Kullanım esnasında 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat süreyle kullanılabilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Soğutmayınız / dondurmayınız.

Tıbbi ürün açıldıktan sonra saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Optimark, dayanıklılık derecesi yüksek renksiz borosilikat camdan (EP Tip I) yapılmış flakonlarla doldurulmuştur. Flakonlar, bromobütil kauçuk kapaklar, alüminyum başlık contalarıyla ve plastik flip kapaklarla kapatılmıştır.

Optimark aşağıdaki ambalaj boyutlarında sunulmaktadır:

Flakonlar:

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Optimark tek kullanımlıktır; kullanılmayan kısımları atılmalıdır.

Renk değişikliği ya da partiküllü madde çözelti kullanılmamalıdır. Tek kullanımlık olmayan donanım kullanılıyorsa, eser miktarlarda kalan temizleme ajanlarından kaynaklanan kontaminasyonun önlenmesi için çok dikkatli davranılmalıdır.

Optimark enjektöre çekilerek hemen kullanılmalıdır.

Ürün kullanılmadan önce kontrol edilerek katı kısmının tamamının çözünmüş ve kap ve kapağın zarar görmemiş olduğundan emin olunmalıdır. Katı maddeler kalmışsa flakonu atınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılan doz kaydedilmelidir.

Kullanımdan sonra şırınga ve çözeltinin kullanılmamış kısmı atılır.

Tüm kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller, yerel gereksinimlere uygun şekilde imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mallinckrodt Sağlık A.Ş

Nida Kule Göztepe, Merdivenköy Bora Sok. No:1 Kat:10 Daire: 37

34732 Kadıköy-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

04.03.2013 - 135/64

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.02.2009

Ruhsat yenileme tarihi: 08.09.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KÜB Onay tarihi: