

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Optimark 500 micromoli/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Optimark 500 micromoli/ml soluzione iniettabile in flaconcino

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Siringa preriempita

1 ml contiene 330,9 mg di gadoversetamide, equivalenti a 500 micromoli.

Ogni siringa da 10 ml contiene 3.309 mg di gadoversetamide, equivalenti a 5 millimoli.
Ogni siringa da 15 ml contiene 4.963,5 mg di gadoversetamide, equivalenti a 7,5 millimoli.
Ogni siringa da 20 ml contiene 6.618 mg di gadoversetamide, equivalenti a 10 millimoli.
Ogni siringa da 30 ml contiene 9.927 mg di gadoversetamide, equivalenti a 15 millimoli.

Eccipiente(i) con effetti noti:

20 ml della soluzione contengono 28,75 mg di sodio.
30 ml della soluzione contengono 43,13 mg di sodio.

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

Flaconcino

1 ml contiene 330,9 mg di gadoversetamide, equivalenti a 500 micromoli.

Ogni flaconcino da 10 ml contiene 3.309 mg di gadoversetamide, equivalenti a 5 millimoli.
Ogni flaconcino da 15 ml contiene 4.963,5 mg di gadoversetamide, equivalenti a 7,5 millimoli.
Ogni flaconcino da 20 ml contiene 6.618 mg di gadoversetamide, equivalenti a 10 millimoli.

Eccipiente(i) con effetti noti:

20 ml di soluzione contengono 28,75 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Siringa preriempita

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Flaconcino

Soluzione iniettabile in flaconcino.

Soluzione limpida, incolore o di colore giallo pallido.

pH: 6,0 – 7,5

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

L'uso di Optimark è indicato per la generazione di immagini di risonanza magnetica (RMI, risonanza magnetica per immagini) del sistema nervoso centrale (SNC) e del fegato. Il medicinale intensifica il contrasto e facilita la visualizzazione e la caratterizzazione delle lesioni focali e delle anomalie strutturali del SNC e del fegato nei pazienti adulti e nei bambini di età pari o superiore ai due anni con patologia nota o altamente sospetta.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Optimark deve essere somministrato unicamente da parte di medici esperti nella pratica clinica della RMI.

Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i medicinali necessari (ad es. epinefrina/adrenalina, teofillina, antistaminici, corticosteroidi e derivati atropinici), il tubo endotracheale e il ventilatore artificiale.

Posologia

Somministrare il medicinale per iniezione endovenosa periferica in bolo, a dosi di 0,2 ml/kg (100 micromoli/kg) di peso corporeo. Per garantire l'iniezione completa del mezzo di contrasto, iniettare di seguito 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %). Completare la diagnostica per immagini entro 1 ora dopo la somministrazione del mezzo di contrasto.

Dose ripetuta

RMI del cranio: se, nonostante una RMI con contrasto a dose singola, persiste un forte sospetto clinico, o se informazioni più dettagliate sul numero, le dimensioni o l'estensione delle lesioni possono influire sulla gestione o sulla terapia del paziente, nei soggetti con funzionalità renale normale può essere somministrato un secondo bolo di 0,2 ml/kg (100 micromoli/kg) entro 30 minuti dopo la prima iniezione, in quanto il contributo diagnostico può in tal modo essere migliorato.

La sicurezza delle dosi ripetute non è stata accertata nei bambini e negli adolescenti (età pari o superiore ai 2 anni), nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o negli anziani. In queste popolazioni di pazienti, le dosi ripetute sono sconsigliate.

Dati limitati ottenuti con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio suggeriscono che, per l'esclusione di ulteriori metastasi craniche nei pazienti con una metastasi solitaria nota e operabile, una RMI con l'iniezione di una dose di Optimark di 300 micromoli/kg di peso corporeo può migliorare la confidenza diagnostica.

Popolazione pediatrica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei bambini di età superiore ai 2 anni.

Optimark è controindicato nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.3).

Optimark non deve essere usato nei bambini al di sotto di 2 anni perché la sicurezza, l'efficacia e l'impatto sulla funzionalità renale immatura non sono stati studiati in questa fascia d'età.

Anziani (età pari o superiore a 65 anni)

Non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti anziani occorre usare cautela (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale ed epatica

Optimark è controindicato nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²) e/o danno renale acuto e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato o nella fase peri-operatoria di un trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.3). Optimark deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con compromissione renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) a una dose non superiore a 100 micromoli/kg di peso corporeo (vedere paragrafo 4.4). Non deve essere utilizzata più di una dose durante una scansione. A causa della

manca di informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Optimark non devono essere ripetute finché non sia trascorso un intervallo di almeno 7 giorni tra le iniezioni.

Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere somministrato come iniezione endovenosa periferica in bolo. Per garantire l'iniezione completa del mezzo di contrasto, iniettare di seguito 5 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%). Si raccomanda l'uso di un catetere venoso flessibile permanente, vedere paragrafo 4.4.

Optimark non deve essere somministrato tramite un autoiniettore ai bambini di 2-11 anni (vedere paragrafo 4.4).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Ispezionare il contenitore e la soluzione prima dell'uso, come descritto al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a gadoversetamide o ad altri prodotti contenenti gadolinio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Optimark è controindicato

- nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e/o danno renale acuto,
- nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di fegato o
- nella fase peri-operatoria di un trapianto di fegato e
- nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come avviene con qualsiasi mezzo di contrasto paramagnetico, il potenziamento contrastografico della RMI con gadoversetamide può ostacolare la visualizzazione di lesioni esistenti. Alcune di tali lesioni possono essere individuate con la RMI in assenza di potenziamento contrastografico. Pertanto, si raccomanda cautela nell'interpretazione delle immagini con contrasto in assenza di corrispondenti immagini di RMI senza contrasto.

Prima dell'esame, assicurarsi che il paziente sia sufficientemente idratato.

Ipersensibilità

Con la gadoversetamide possono verificarsi anche reazioni allergiche e altre reazioni idiosincrasiche, che possono presentarsi come reazioni cardiovascolari, respiratorie e cutanee (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di tali reazioni si verifica entro mezz'ora dopo la somministrazione del mezzo di contrasto. Come avviene per tutti gli altri mezzi di contrasto della stessa categoria, raramente possono verificarsi reazioni tardive (dopo ore o giorni); comunque, negli studi clinici portati a termine, non sono state riscontrate reazioni di questo tipo.

Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere immediatamente interrotta e, se necessario, deve essere avviato un trattamento per via endovenosa. Durante l'esame è necessaria la supervisione da parte di un medico; si raccomanda, inoltre, l'inserimento di un catetere flessibile a permanenza. Per consentire l'intervento immediato in caso di emergenza, devono essere immediatamente disponibili i medicinali necessari (ad es. epinefrina/adrenalina, teofillina, antistaminici, corticosteroidi e derivati atropinici), i tubi endotracheali e il ventilatore artificiale.

Il rischio che si verifichino reazioni di ipersensibilità aumenta nelle circostanze seguenti:

- in pazienti con predisposizione allergica
- in pazienti con asma bronchiale; in questi pazienti è aumentato soprattutto il rischio di broncospasmo
- in pazienti con una storia clinica di reazioni ai mezzi di contrasto, comprese le reazioni ai mezzi di contrasto iodati

Prima che venga iniettato un mezzo di contrasto, occorre informarsi direttamente dai pazienti riguardo all'eventuale presenza di allergie (ad es. allergia ai frutti di mare o a medicinali, febbre da fieno, orticaria), ipersensibilità ai mezzi di contrasto e asma bronchiale. Può essere presa in considerazione l'eventualità di una premedicazione con antistaminici e/o glucocorticoidi.

Pazienti che assumono beta-bloccanti

Occorre considerare che i pazienti che assumono beta-bloccanti non necessariamente rispondono ai beta-agonisti normalmente usati per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità.

Pazienti con patologie cardiovascolari

In questi pazienti le reazioni di ipersensibilità possono essere gravi. Soprattutto nei pazienti con gravi patologie cardiache (ad es. grave insufficienza cardiaca, coronaropatia) le reazioni cardiovascolari possono aggravarsi. Tuttavia, negli studi clinici condotti con Optimark non sono state osservate reazioni di questo genere.

Patologie del sistema nervoso centrale

Nei pazienti epilettici o con lesioni cerebrali, la probabilità di comparsa di convulsioni durante l'esame può essere aumentata. Per l'esame di questi pazienti sono necessarie misure precauzionali (ad es. monitoraggio del paziente) e devono essere disponibili l'attrezzatura e i medicinali necessari per il rapido trattamento di eventuali convulsioni.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Prima della somministrazione di Optimark, tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening della funzionalità renale tramite analisi di laboratorio.

Sono stati osservati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di Optimark e di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio in pazienti con grave compromissione acuta o cronica della funzionalità renale (GFR <30 ml/min/1,73 m²) e/o danno renale acuto. Optimark è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3). I pazienti che hanno subito o stanno per subire un trapianto di fegato sono particolarmente a rischio, perché l'incidenza di insufficienza renale acuta è alta in questa categoria di pazienti. Pertanto, Optimark non deve essere usato nei pazienti che hanno ricevuto o stanno per ricevere un trapianto di fegato e nei neonati (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio che si sviluppi una NSF nei pazienti con compromissione renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) non è noto; pertanto, nei pazienti con compromissione renale moderata, Optimark deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. La gadoversetamide è dializzabile. Un'emodialisi effettuata poco dopo la somministrazione di Optimark può essere utile per rimuovere Optimark dall'organismo. Non esistono dati a favore dell'impiego dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

In pazienti con compromissione renale al basale, con l'uso di Optimark si sono verificati casi di insufficienza renale acuta richiedente dialisi. Il rischio di insufficienza renale acuta può aumentare con l'aumento della dose del mezzo di contrasto. Deve essere somministrata la dose più bassa possibile in grado di produrre immagini di qualità adeguata.

Bambini e adolescenti

Optimark non deve essere somministrato con un iniettore automatico. Nei bambini dai 2 agli 11 anni è opportuno somministrare la dose necessaria a mano, per evitare un sovradosaggio accidentale.

Neonati e lattanti

Optimark non deve essere usato nei bambini di età inferiore a due anni. La sicurezza e l'efficacia non sono state studiate in questa fascia d'età.

Anziani

Poiché la clearance renale di gadoversetamide può essere compromessa nell'anziano, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni dose fino a 17 ml, cioè è praticamente “senza sodio”.

Le siringhe preriempite da 10 ml e da 15 ml contengono meno di 1 mmol di sodio, cioè sono praticamente “senza sodio”.

Dosi superiori contengono 1 mmol di sodio o più, da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

Siringa preriempita

20 ml di soluzione contengono 28,75 mg di sodio.

30 ml di soluzione contengono 43,13 mg di sodio.

Flaconcino

20 ml di soluzione contengono 28,75 mg di sodio.

Ferro e zinco nel siero

Deve essere prestata cautela, perché negli studi clinici sono state osservate diminuzioni transitorie dei livelli di ferro e zinco nel siero. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione formali.

È stato osservato che Optimark causa interferenze nella determinazione del calcio nel siero con il metodo colorimetrico dell'ortocresoltaleina complessone (OCP). Tuttavia, la somministrazione di gadoversetamide non induce una reale diminuzione del calcio nel siero. In presenza di gadoversetamide, con il metodo OCP si ottengono valori di calcio plasmatico erroneamente bassi. L'entità di questo artefatto è proporzionale alla concentrazione di gadoversetamide nel sangue, e nei pazienti con clearance renale normale si ottengono valori corretti circa 90 minuti dopo la sua somministrazione. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, la clearance di gadoversetamide è rallentata e l'interferenza con la determinazione del calcio tramite OCP è prolungata. La gadoversetamide non influisce su altri metodi di determinazione del calcio nel siero, quali il metodo colorimetrico arsenazo III, la spettroscopia di assorbimento atomico e la spettroscopia di massa con plasma con accoppiamento induttivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di gadoversetamide in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Optimark non deve essere usato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario l'uso di gadoversetamide.

Allattamento

Non è noto se gadoversetamide sia escreta nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di gadoversetamide nel latte di animali. Il rischio per il bambino allattato non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di Optimark.

Fertilità

I dati non clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità della riproduzione. Non sono stati condotti studi clinici sulla fertilità.

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

Optimark non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, i pazienti deambulanti devono tenere presente l'evenienza non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) che si verifichi un capogiro acuto (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse osservate è stata di intensità da lieve a moderata e di natura transitoria. Le reazioni avverse più comuni sono state disgeusia, sensazione di calore, cefalea e capogiro.

La maggior parte delle reazioni avverse osservate in seguito all'uso di gadoversetamide sono state reazioni avverse a carico del sistema nervoso centrale, seguite dalle reazioni avverse sistemiche e dalle patologie gastrointestinali / della cute e del tessuto sottocutaneo.

Sono state osservate reazioni avverse gravi comprendenti reazioni anafilattiche, reazioni cardiovascolari e patologie respiratorie allergiche. Il trattamento deve essere sintomatico e i medicinali e l'attrezzatura di emergenza necessari devono essere immediatamente disponibili qualora si verifichi un evento grave.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in studi clinici e nell'ambito dell'uso post-marketing di gadoversetamide. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattica			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Riduzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici			Ansia, disturbi del sonno, stato confusionale e disorientamento		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, disgeusia	Capogiro, ipoestesia, parestesie, parosmia	Convulsioni, tremore, sonnolenza, sensazione di bruciore	Sincope	
Patologie dell'occhio			Eritema palpebrale, dolore oculare, visione offuscata, congiuntivite, iperemia oculare		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, vertigine		
Patologie cardiache			Palpitazioni, blocco AV di primo grado, extrasistoli, tachicardia, aritmia		
Patologie vascolari		Flush	Ipotensione, ipertensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Congestione nasale, irritazione della gola	Dispnea, disfonia, rinorrea, sensazione di costrizione alla gola, broncospasmo, tosse, edema laringeo/faringeo, faringite, rinite, starnuto		
Patologie gastrointestinali		Nausea, diarrea	Ipersecrezione salivare, dolore addominale, costipazione, bocca secca	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash	Orticaria, sudore freddo, eritema, iperidrosi	Edema periorbitale	Fibrosi sistemica nefrogenica (NSF)
Patologie renali e urinarie			Aumento della creatinina nel sangue, ematuria		

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Fastidio al torace, dolore toracico, sensazione di freddo (comprese le estremità), reazioni nella sede di somministrazione	Brividi, dolore, edema facciale, condizioni asteniche comprese astenia, affaticamento e malessere, febbre, edema periferico, sentirsi strano		
Esami diagnostici		Anomalie del calcio ematico	Aumento dell'ALT, anomalie nell'analisi delle urine, anomalie degli elettroliti nelle urine, albuminuria, aumento della CPK, diminuzione dell'emoglobina	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato	

In corrispondenza della sede d'iniezione si sono verificate reazioni locali che possono provocare reazioni locali irritative.

Con Optimark sono stati segnalati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) (vedere paragrafo 4.4). Casi di placche cutanee associate al gadolinio, con presenza di corpi sclerotici all'esame istologico, sono stati segnalati con alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio in pazienti altrimenti privi di altri sintomi o segni di fibrosi sistemica nefrogenica.

Popolazione pediatrica

Optimark è stato studiato in bambini di età uguale e superiore a 2 anni e il profilo di sicurezza è stato simile a quello riscontrato nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La gadoversetamide è stata studiata nell'uomo a dosi fino a 700 micromoli/kg (sette volte la dose standard). Non sono state osservate conseguenze cliniche del sovradosaggio. Nei pazienti con funzionalità renale normale è improbabile che si verifichino sintomi di tossicità acuta. Optimark può essere rimosso tramite emodialisi. Tuttavia, non vi sono evidenze che l'emodialisi sia indicata per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto per RMI, codice ATC: V08CA06

La gadoversetamide è un chelato contenente gadolinio, che possiede proprietà paramagnetiche ed è responsabile dell'effetto di potenziamento da contrasto nella RMI, e il ligando versetamide.

Lo scopo di un mezzo di contrasto per RMI è indurre variazioni dell'intensità del segnale all'interno della lesione per facilitarne la differenziazione dalle strutture normali circostanti. L'impiego di un mezzo di contrasto può, pertanto, ridurre la soglia di rilevamento e visualizzazione di una lesione. I mezzi di contrasto per RMI contenenti gadolinio (chelati a base di gadolinio) agiscono indirettamente sul campo magnetico locale attraverso la modifica dei tempi di rilassamento dei protoni T1 (spin-reticolo) e T2 (spin-spin); alle concentrazioni abituali di 100 micromoli/kg predomina l'accorciamento di T1, e l'accorciamento di T2 non è significativo nelle sequenze T1 pesate.

Dopo somministrazione endovenosa, la gadoversetamide, un chelato extracellulare del gadolinio, si equilibra rapidamente nel fluido/spazio extracellulare e viene eliminata principalmente tramite filtrazione glomerulare.

Per via di tali caratteristiche, il timing dell'acquisizione dell'immagine dopo la somministrazione del mezzo di contrasto è cruciale negli esami del fegato. In presenza di metastasi epatiche, la differenza di segnale tra il tumore e il tessuto epatico circostante è aumentata in misura significativa nei primi 90 secondi dopo la somministrazione di un mezzo di contrasto extracellulare contenente gadolinio.

Pertanto, è opportuno acquisire una rapida sequenza di immagini 20 secondi dopo l'iniezione in bolo del mezzo di contrasto, quando il mezzo di contrasto si trova principalmente nelle arterie epatiche, e poi nuovamente 60 secondi dopo l'iniezione, nella predominante fase venosa portale. Dal momento che l'arteria epatica e il sistema venoso portale trasportano, rispettivamente, circa il 20% e l'80% del sangue epatico, le immagini precoci (fase dell'arteria epatica) rendono visibili in misura ottimale le lesioni ipervascolari, mentre le immagini ottenute durante la fase venosa portale sono utili per le

lesioni ipovascolari (la maggior parte delle metastasi è di natura relativamente ipovascolare, viene evidenziata al meglio durante la fase venosa portale e si presenta in forma di aree con intensità di segnale ridotta rispetto al tessuto epatico, caratterizzato da una marcata intensificazione del segnale). La visibilità delle lesioni ipo- e ipervascolari può diminuire se le immagini vengono ottenute con un ritardo superiore ai 3 minuti, per via della diffusione del mezzo di contrasto nello spazio interstiziale del parenchima epatico e della lesione (ad es. metastasi); in tal caso, la lesione appare isointensa rispetto al parenchima epatico normale. Le immagini tardive post-contrastografiche o d'equilibrio (>5 minuti dopo la somministrazione) aiutano a caratterizzare la lesione: ad es., il centro di una metastasi può accumulare mezzo di contrasto nello spazio interstiziale della lesione e diventare iperintenso rispetto al tessuto epatico normale. Tale differenza nel pattern di potenziamento del segnale è utile per formulare una diagnosi differenziale basata sulla caratterizzazione della lesione e sulla confidenza diagnostica.

Il potenziamento contrastografico dei tumori cerebrali con un mezzo di contrasto contenente gadolinio (o iodio) è dipendente dal danno della barriera ematoencefalica (BEE). Di conseguenza, questi mezzi di contrasto sono considerati marker delle aree di danno della BEE. In caso di alterazioni della BEE, le molecole di gadoversetamide diffondono nel compartimento interstiziale e producono il caratteristico effetto paramagnetico di accorciamento di T1 e T2. Generalmente, l'aggiunta di un mezzo di contrasto nella RMI, alla dose clinica standard di 100 micromoli/kg, ha migliorato in misura significativa il rilevamento della lesione, la sensibilità e l'accuratezza diagnostica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La farmacocinetica di gadoversetamide è conforme a un modello aperto bicompartimentale. Con una dose di 100 micromoli/kg, l'emivita media di distribuzione nei soggetti normali, calcolata con il metodo dei residui in 12 volontari sani, è stata di $13,3 \pm 6,8$ min. Il volume medio di distribuzione con una dose di 100 micromoli/kg nei pazienti senza compromissione della funzionalità renale (comprendenti sia soggetti normali che pazienti con patologia del SNC o epatica) è risultato compreso tra $158,7 \pm 29,0$ e $214,3$ (range da $116,4$ a $295,0$) ml/kg. Tale volume di distribuzione (approssimativamente 10-15 l per un peso corporeo di 70 kg) è conforme con un medicinale a distribuzione nel fluido extracellulare. In nessuno degli studi condotti, il livello della dose ha avuto un effetto consistente sul volume di distribuzione. In vitro, la gadoversetamide non presenta alcun legame con le proteine.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione con una dose di 100 micromoli/kg è risultata compresa tra $1,49 \pm 0,15$ h nei volontari sani e $2,11 \pm 0,62$ h nei pazienti senza compromissione della funzionalità renale (comprendenti sia soggetti normali che pazienti con patologia del SNC o epatica).

La clearance plasmatica media di gadoversetamide nei soggetti sani ($111,0 \pm 14,1$ ml/min/1,73 m² BSA) non si differenzia in misura significativa dalla clearance renale media. Risultati simili si ottengono nei soggetti normali e nei pazienti con varie combinazioni di disfunzioni epatiche, del SNC e renali, nei quali la clearance di gadoversetamide è approssimativamente il 95% della clearance plasmatica totale. Questi risultati (rapporto clearance renale/clearance plasmatica totale prossimo a 1) indicano che la gadoversetamide viene eliminata principalmente per via renale.

Non sono state riscontrate differenze sistematiche in nessuno dei parametri cinetici in funzione del livello di dose (da 100 a 700 micromoli/kg). Pertanto, in questo range di dosaggio, la cinetica di gadoversetamide appare lineare.

Metabolismo

La prevalenza del complesso intatto nelle urine suggerisce che, nell'uomo, la gadoversetamide non subisce alcun metabolismo significativo.

Popolazioni particolari di pazienti

Effetti legati al sesso

Soggetti adulti di sesso maschile e femminile sono stati arruolati in due studi di farmacocinetica. Non sono state riscontrate differenze significative della farmacocinetica in relazione con il sesso.

Effetti legati all'età

Dopo correzione in base al peso corporeo, la clearance totale di gadoversetamide è maggiore nella fascia d'età compresa tra 2 e 11 anni ($143 \pm 27,9$ ml/h/kg) rispetto alla fascia d'età compresa tra 12 e 18 anni ($117 \pm 26,1$ ml/h/kg) e alle due popolazioni di adulti ($82,1 \pm 16,8$ e $56,5 \pm 9,7$ ml/h/kg nelle fasce d'età compresa tra 19 e 64 anni e ≥ 65 anni, rispettivamente).

L'emivita di eliminazione nelle fasce d'età compresa tra 2 e 11 anni e tra 12 e 18 anni ($1,4 \pm 0,3$ e $1,6 \pm 0,3$ h⁻¹, rispettivamente) è minore rispetto a quella osservata nelle due popolazioni di adulti ($1,9 \pm 0,5$ e $2,5 \pm 0,5$ h⁻¹ nelle fasce d'età compresa tra 19 e 64 anni e ≥ 65 anni, rispettivamente). Il numero di pazienti anziani nei quali è stata determinata la farmacocinetica è stato limitato (oltre 65 anni, N=3).

Effetti legati alla compromissione della funzionalità renale

I livelli plasmatici di gadoversetamide aumentano linearmente con la diminuzione della funzionalità renale; nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) la clearance di gadoversetamide diminuisce di sei volte, con un corrispondente aumento di sei volte dell'AUC e del $t_{1/2}$ di esposizione. Dal momento che la gadoversetamide viene somministrata sempre come dose singola, l'esposizione sarà più lunga e maggiore per un tempo limitato. Dopo 72 ore, anche nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, pressoché l'intera dose viene recuperata nelle urine; a soggetti sani sono state somministrate dosi fino a 500 micromoli/kg senza che si presentassero problemi di sicurezza. Tuttavia, dal momento che i casi di NSF osservati dopo somministrazione di altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio e di gadoversetamide possono essere associati ad una compromissione della funzionalità renale, Optimark non deve essere usato in questi pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità acuta, tossicità della riproduzione, tolleranza locale, antigenicità e genotossicità. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi.

Negli studi di tossicità a dosi ripetute, condotti nel ratto e nel cane, è stata osservata una vacuolizzazione delle cellule tubulari del rene, con una forte evidenza in favore della reversibilità di tale effetto. Non è stata osservata alcuna compromissione funzionale.

L'eliminazione di Optimark in cani di età inferiore ai 3 mesi è stata ritardata in misura significativa a causa dell'imaturità della funzione renale e l'esposizione sistemica a Optimark è stata, di conseguenza, elevata. La somministrazione ripetuta settimanale di dosi da due a venti volte superiori rispetto alla dose clinica, a iniziare da una settimana di età e per l'intera fase di maturazione, ha indotto un'intensa mineralizzazione dei tessuti, con conseguenti effetti localizzati come dermatite ulcerativa, compromissione della circolazione e disfunzione epatica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Versetamide

Calcio idrossido

Calcio cloruro diidrato

Sodio idrossido e/o acido cloridrico per l'aggiustamento del pH.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 24 ore a temperature fino a 25°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Siringa preriempita

Tenere la siringa nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Flaconcino

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non refrigerare o congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita

Optimark è contenuto in siringhe preriempite in polipropilene. La capsula di chiusura e il pistone della siringa sono in gomma bromobutilica.

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Flaconcino

Optimark è contenuto in flaconcini in vetro borosilicato incolore ad alta resistenza (tipo I EP). I flaconcini sono chiusi con tappi in gomma bromobutilica, ghiera in alluminio e flip cap in plastica.

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Optimark è un medicinale monouso; eventuali residui devono essere smaltiti.

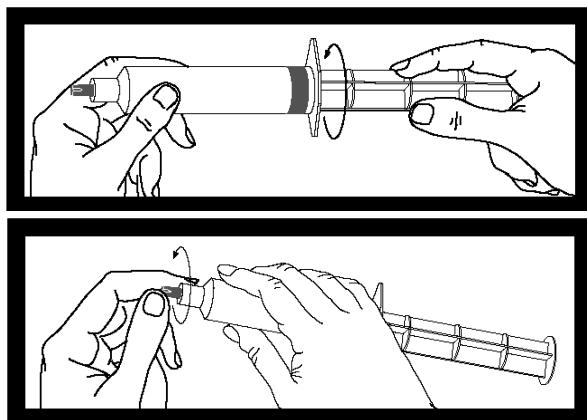
Non usare la soluzione in caso di alterazione del colore o torbidità. Se si usano apparecchiature non monouso, usare particolare cautela per evitare contaminazioni residue con i detergenti.

Siringa preriempita

Siringhe preriempite

Montaggio e ispezione

Ispezionare la siringa per individuare eventuali perdite. Non usare la siringa in caso di perdite.



Dopo aver inserito l'asta nel pistone della siringa con un movimento di rotazione, è importante **ruotare l'asta di un altro ½ giro**, in modo che il pistone grigio possa ruotare liberamente

Prima di usare la siringa, rimuovere il cappuccio grigio ruotandolo e gettarlo via. La siringa è ora pronta per essere collegata ad un ago o ad un catetere per infusione.

Dopo l'uso, eliminare la siringa e i residui non utilizzati della soluzione.

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

L'etichetta di identificazione rimovibile della siringa preriempita deve essere attaccata sulla cartella clinica del paziente, per una documentazione corretta del mezzo di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere documentata.

Qualora si utilizzino cartelle cliniche elettroniche, si devono inserire nella cartella clinica il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose.

Flaconcino

Optimark deve essere aspirato nella siringa ed usato immediatamente.

Il prodotto deve essere esaminato prima dell'uso per accertarsi che tutte le particelle solide si siano sciolte e che il contenitore e la chiusura siano indenni. Se rimangono particelle solide, il flaconcino deve essere eliminato.

Dopo l'uso, eliminare la siringa e i residui non utilizzati della soluzione.

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

L'etichetta rimovibile identificativa dei flaconcini deve essere attaccata sulla cartella clinica del paziente, per una corretta documentazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio utilizzato. Anche la dose utilizzata deve essere documentata. Qualora si utilizzino cartelle cliniche elettroniche, si devono inserire nella cartella clinica il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siringa preriempita

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

Flaconcino

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 DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23 luglio 2007

Data del rinnovo più recente: 15 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima dell'immissione in commercio, il titolare dell'autorizzazione è tenuto a far pervenire a tutti i potenziali prescrittori una copia del RCP, unitamente ad una lettera nella quale si evidenzino le informazioni di sicurezza riportate ai paragrafi 4.3 e 4.4. Il testo deve essere approvato dal CHMP e deve inoltre contenere la seguente informazione chiave:

- L'uso di Optimark non è raccomandato nei bambini al di sotto dei due anni di età perché la sicurezza, l'efficacia e l'impatto sulla funzionalità renale immatura non sono stati studiati in questa fascia d'età. Optimark è stato studiato in bambini di età pari e superiore ai 2 anni e il profilo di sicurezza è stato simile a quello riscontrato nella popolazione adulta.
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Scadenza
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare revisioni cumulative annuali sui casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).	Luglio di ogni anno fino alla presentazione dei risultati dello studio sull'osso.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio di valutazione del potenziale di accumulo a lungo termine del gadolinio nel tessuto osseo, sulla base di un protocollo concordato con il CHMP.	Report finale dello studio: giugno 2018

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco