

OPTIMARK®

Mallinckrodt do Brasil Ltda.

Forma Farmacêutica: solução injetável

Concentração: 330,9 mg/ml (0,5 mmol)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

OPTIMARK®
gadoversetamida

APRESENTAÇÕES

Optimark solução injetável contendo 330,9 mg/ml (0,5 mmol) de gadoversetamida.

Embalagem com 10 frascos-ampola de 10, 15 ou 20 ml.

Embalagem com 10 seringas plásticas preenchidas de 10, 15, 20 ou 30 ml.

USO INTRAVENOSO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml de Optimark contém: 330,9 mg (0,5 mmol) de gadoversetamida.

Excipientes: versetamida sódica e de cálcio, cloreto de cálcio di-hidratado, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Sistema Nervoso Central: Optimark é indicado para uso em ressonância magnética por imagem em pacientes com barreira hematoencefálica anormal ou vascularização anormal do cérebro, coluna vertebral e tecidos associados.

Fígado: Optimark é indicado para uso em ressonância magnética para melhorar o contraste e facilitar a visualização de lesões com vascularização anormal no fígado em pacientes com suspeita alta de anormalidades da estrutura hepática ao exame por tomografia computadorizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram avaliados ao todo 790 pacientes em 4 ensaios clínicos controlados (dois estudos de fígado e dois de sistema nervoso central) com Optimark solução injetável. Desses 790 pacientes, 461 receberam Optimark. Entre os 461 pacientes que receberam Optimark, 252 eram homens e 209 mulheres, com idade média de 49 anos (faixa de 12 a 82 anos). A representação racial e étnica era de 83% caucasianos, 9% negros, 3% asiáticos e 5% de outras raças e grupos étnicos. Os ensaios tinham por finalidade avaliar os resultados do uso combinado de ressonância magnética sem contraste e com contraste de Optimark a 0,1 mmol/kg em relação à ressonância magnética sem agente de contraste.

Nos dois estudos controlados do sistema nervoso central, 395 pacientes elegíveis apresentaram fortes suspeitas de distúrbio no SNC e o exame de ressonância magnética apresentou realce pelo contraste anormal. Depois de incluídos no estudo, os participantes selecionados foram randomizados para repetir as avaliações de ressonância magnética com Optimark a 0,1 mmol/kg ou com 0,1 mmol/kg de um agente de contraste de gadolínio aprovado. Dos 395 pacientes, 262 receberam Optimark e 133 receberam outro agente de contraste de gadolínio aprovado. Os estudos não se propunham a demonstrar a superioridade ou equivalência das substâncias farmacológicas. Aproximadamente 40% e 25% dos pacientes incluídos no Estudo A e no Estudo B, respectivamente, tinham histórico de cirurgia, biópsia e/ou radiação e/ou quimioterapia.

Os resultados combinados de imagens dos exames de ressonância magnética sem contraste e com Optimark e imagens dos exames com outro agente de contraste de gadolínio foram independentemente avaliados por três leitores mascarados (cada um examinou aproximadamente 1/3 das imagens). A avaliação foi feita, dentro de uma escala de 1 a 10, em relação aos seguintes critérios: o nível de realce de todas as lesões, a maior ou menor facilidade de delinear as bordas da lesão a partir do parênquima/estruturas, o número de lesões e a confiança no número de lesões. Como mostrado na Tabela 1, a primeira linha de cada grupo de critérios representa a diferença na pontuação média nos resultados de exames combinados de ressonância magnética por imagem sem contraste e com contraste em relação à pontuação média do exame com outro agente de contraste de gadolínio.

A tabela também mostra o número de pacientes cujas imagens de ressonância magnética com contraste pareadas foram melhores, piores ou iguais às do exame pré-contraste. Os resultados da imagem com outro agente de contraste não foram avaliados. Na Tabela 1, para estes critérios, quando lidos em combinação com as imagens sem contraste, Optimark proporcionou melhora estatisticamente significativa em relação ao basal. Além dessas medidas, as imagens foram avaliadas quanto à confiança no diagnóstico dos leitores mascarados. Embora se tenha observado melhora em relação ao basal, o diagnóstico não foi rigorosamente confirmado.

Tabela 1: Resultados de estudos de ressonância magnética do sistema nervoso central com Optimark solução injetável 0,1 mmol/kg

Critérios de avaliação	Estudo A	Estudo B
	Optimark N = 132†	Optimark N = 129
Realce: Diferença da média (a)	0,39*	0,66*
Pior	24 (18%)	24 (19%)
Igual	69 (52%)	52 (40%)
Melhor	39 (30%)	53 (41%)
Delineamento das bordas:	0,70*	0,86*

Diferença da média		
Pior	23 (17%)	25 (19%)
Igual	55 (42%)	51 (40%)
Melhor	54 (41%)	53 (41%)
Número de lesões:		
Diferença da média		
Pré	1,8	3,0
Par (b)	2,0◊	3,3*
Pior	9 (7%)	16 (12%)
Igual	101 (77%)	86 (67%)
Melhor	22 (16%)	27 (21%)
Confiança no número de lesões:		
Diferença da média	0,11*	0,56*
Pior	19 (14%)	18 (14%)
Igual	86 (65%)	60 (47%)
Melhor	27 (20%)	51 (40%)

(a) Diferença da média = (média pré e pós Optimark lado a lado) - (média pré Optimark)
 (b) Par = Pré e pós Optimark lado a lado
 * Estatisticamente significante para a mediana (teste de Wilcoxon) e para a média (teste t pareado)
 ◊ Estatisticamente significante para a mediana (teste de Wilcoxon)
 † paciente foi excluído da análise por não ter sido feito seu exame sem contraste

Nos dois estudos controlados do fígado com 395 pacientes, todos os pacientes elegíveis tinham resultados de exames de tomografia computadorizada com contraste, considerados altamente suspeitos de anormalidade(s) hepática(s). Dos 395, 199 receberam Optimark 0,1 mmol/kg e realizaram exames de ressonância magnética hepática sem e com contraste. Em cada estudo, as imagens foram avaliadas por três leitores mascarados (cada um examinou aproximadamente 1/3 das imagens). As imagens foram avaliadas dentro de uma escala de 1 a 10 quanto ao nível de realce de todas as lesões, quanto à maior ou menor facilidade de delinear as bordas da lesão a partir do parênquima/estruturas do número de lesões e na confiança do número de lesões. Os resultados são mostrados na Tabela 2.

A primeira linha de critérios de cada grupo representa a diferença na pontuação média dos resultados de exames de ressonância magnética sem e com contraste combinadas em relação à pontuação média do exame apenas sem contraste. A tabela também mostra o número de pacientes cujos resultados de imagens por exames de ressonância magnética com contraste pareada são melhores, piores ou iguais à do exame pré-contraste. Os resultados das imagens de ressonância magnética com contraste não foram avaliados em separados. Na Tabela 2, para estes critérios, quando lidos em combinação com as imagens sem contraste, Optimark proporcionou melhora estatisticamente significante. Além dessas medidas, as imagens foram avaliadas quanto à confiança dos leitores mascarados no diagnóstico. Embora se tenha observado melhora em relação ao basal, o ensaio não se propunha a confirmar rigorosamente o diagnóstico.

Tabela 2: Resultados de estudos de ressonância magnética do fígado com Optimark solução injetável 0,1 mmol/kg

Critérios de avaliação	Estudo C	Estudo D
	Optimark N = 99	Optimark N = 100
Realce: Diferença da média (a)	0,77*	0,75*
Pior	21 (21%)	14 (14%)
Igual	37 (37%)	50 (50%)
Melhor	41 (41%)	36 (36%)
Delineamento das bordas: Diferença da média	0,77*	0,69*
Pior	21 (21%)	15 (15%)
Igual	38 (38%)	45 (45%)
Melhor	40 (40%)	40 (40%)
Número de lesões: Diferença da média		
Pré	2,4	3,5
Par (b)	3,0*	3,8†
Pior	13 (13%)	16 (16%)
Igual	50 (51%)	58 (58%)
Melhor	36 (36%)	26 (26%)
Confiança no número de lesões: Diferença da média	1,6*	1,0*
Pior	39 (39%)	38 (38%)
Igual	2 (2%)	8 (8%)
Melhor	58 (59%)	54 (54%)

(a) Diferença da média = (média pré e pós Optimark lado a lado) - (média pré Optimark)
 (b) Par = Pré e pós Optimark lado a lado
 * Estatisticamente significante para a mediana (teste de Wilcoxon) e para a média (teste t pareado)
 † Significância estatística limítrofe no teste t pareado

Um estudo subsequente de 140 voluntários normais avaliou a segurança de Optimark 0,1 mmol/kg, administrado por sistema de injeção automático. Os resultados das imagens não foram estudados. Os voluntários sadios foram randomizados para receber Optimark injetado manualmente ou Optimark ou solução salina injetados em 3 velocidades diferentes do sistema de injeção automático. Na velocidade de 2 ml/s o índice de eventos adversos foi comparável para Optimark e nos controles de solução salina, quando administrados manualmente e por sistema de injeção automático. Nesse pequeno tamanho de amostra houve uma tendência para um número maior de eventos adversos à medida que a velocidade do sistema de injeção automático aumentava. Pacientes com vascularização anormal não foram avaliados. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia do sistema automático de injeção em velocidades acima de 2ml/s.

Referências:

1. Abdou N, Napoli AM, Hynes MR, Allen JC Jr, Wible JH Jr. Safety assessment of gadoversetamide (Optimark) administered by power injector. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(1):133-140.
2. Grossman R, Kuhn MJ, Maravilla K, et al. Multicenter evaluation of the safety, tolerance, and efficacy of Optimark in magnetic resonance imaging of the brain and spine. *Acad Radiol*. 1998;5 Suppl 1:S154-155.
3. Grossman RI, Rubin DL, Hunter G, et al. Magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology: a comparison of Optimark (Gd-DTPA-BMEA) and Magnevist (Gd-DTPA). *Invest Radiol*. 2000;35(7):412-419.
4. Rubin DL, Desser TS, Semelka R, et al. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of Optimark (gadoversetamide injection) compared with Magnevist (gadopentetate dimeglumine) in patients with liver pathology: results of a Phase III clinical trial. *J Magn Reson Imaging*. 1999;9(2):240-250.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Informações Técnicas

Optimark é uma formulação de quelato de gadolínio não iônico de dietilenotriamina, ácido pentacético bismetoxietilamina (gadoversetamida) para uso na obtenção de imagens por ressonância magnética exclusivamente por via intravenosa. Optimark tem pH de 5,5 a 7,5, sendo estes seus dados físico-químicos:

Tabela 3: Dados físico-químicos	
Osmolalidade (mOsm/kg água) a 37°C	1110
Viscosidade (cP)	
a 20°C	3,1
a 37°C	2,0
Densidade (g/ml) a 25°C	1,160

Optimark tem osmolalidade aproximadamente igual a 3,9 vezes a do plasma (285 mOsm/kg água) e é hipertônico nas condições de uso. O pH das formulações pode ser ajustado com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio

Farmacologia clínica

A gadoversetamida é um complexo formado entre um agente quelante (versetamida) e um íon paramagnético, o gadolínio (III). A gadoversetamida é um agente paramagnético que desenvolve um momento magnético quando colocado em um campo magnético. O momento magnético relativamente amplo é capaz de aumentar as taxas de relaxamento dos prótons de água ao seu redor, levando a um aumento da intensidade do sinal (brilho) nos tecidos.

Farmacocinética

Em indivíduos normais, a farmacocinética da gadoversetamida administrada por via intravenosa segue o modelo de dois compartimentos com distribuição média e meia-vida de eliminação de cerca de $13,3 \pm 6,8$ e $103,6 \pm 19,5$ minutos (média \pm dp).

Distribuição

Gadoversetamida não se liga às proteínas in vitro. Em ratas prenhas e lactantes que receberam gadoversetamida marcada com ^{153}Gd foi detectada radioatividade na placenta, feto e leite materno. Em indivíduos normais, o volume de distribuição da gadoversetamida no estado de equilíbrio é 162 ± 25 ml/kg, aproximadamente equivalente ao da água extracelular.

Metabolismo

Não foi detectada biotransformação ou decomposição da gadoversetamida.

Eliminação

A gadoversetamida (0,1 mmol/kg) é eliminada principalmente na urina, com $95,5 \pm 17,4\%$ da dose administrada eliminada em até 24 horas. Dados obtidos com animais demonstraram que níveis insignificantes de $[^{153}\text{Gd}]$ MP-1177/10 radioativo são eliminados através das fezes. Em ratos anêfricos induzidos experimentalmente, a excreção hepatobiliar não compensou significativamente pela ausência de eliminação urinária. As taxas de depuração renal e plasmática da gadoversetamida em indivíduos normais são idênticas ($69 \pm 15,4$ e $72 \pm 16,3$ ml/h/kg respectivamente) indicando que a droga é essencialmente depurada através dos rins por filtração glomerular. Na faixa de dose estudada (0,1 a 0,7 mmol/kg), a cinética da gadoversetamida parece ser linear (ver Advertências e Precauções).

Populações especiais

Insuficiência renal: uma única dose intravenosa de 0,1 mmol/kg de Optimark foi administrada a 28 pacientes (17 homens e 11 mulheres) com disfunção renal (creatinina sérica média de 2,4 mg/dl). Dezesseis pacientes tinham patologias concomitantes do SNC ou hepática. A disfunção renal retardou a eliminação da gadoversetamida (Tabela 4). A excreção urinária cumulativa média da gadoversetamida após 72

horas foi de aproximadamente 93,5% para os pacientes com disfunção renal e 95,8% para indivíduos com função renal normal (ver Advertências e Precauções).

Hemodiálise: a gadoversetamida é eliminada do organismo pela hemodiálise. Aproximadamente 98% da dose administrada (0,1mmol/kg) foi depurada da circulação ao longo de três sessões de diálise que ocorreram 2, 48 e 120 horas após a injeção. Após cada uma das sessões de diálise, respectivamente 70%, 93% e 98% da dose administrada foram depuradas do plasma. A depuração média da gadoversetamida pela diálise foi $93,2 \pm 17,1$ ml/min ou 48% da depuração da creatinina ($194 \pm 18,6$ ml/min) usando uma membrana PMMA de alto fluxo.

Insuficiência hepática: uma única dose intravenosa de 0,1 mmol/kg de Optimark foi administrada a 4 pacientes (2 homens e 2 mulheres) com disfunção hepática. Pacientes com disfunção hepática e função renal normal apresentaram cinética plasmática similar a dos indivíduos normais (Tabela 4).

Tabela 4: Perfis de eliminação de pacientes normais (homens e mulheres), com disfunção renal e com disfunção hepática.		
População	Eliminação $t_{1/2}$ (horas)	
	Homens (N=52)	Mulheres (N=48)
Voluntários sadios	$1,73 \pm 0,31$ (N=8)	$1,73 \pm 0,40$ (N=4)
Pacientes normais	$1,90 \pm 0,50$ (N=25)	$1,94 \pm 0,57$ (N=31)
Pacientes com disfunção renal	$8,74 \pm 5,14$ (N=17)	$6,91 \pm 2,46$ (N=11)
Pacientes com disfunção hepática	$2,09 \pm 0,03$ (N=2)	$2,35 \pm 1,09$ (N=2)

Sexo

As diferenças entre os sexos não foram estatisticamente significantes dentro dos subgrupos de pacientes com disfunção hepática ou renal (Tabela 4).

Idade

Os parâmetros farmacocinéticos foram avaliados retrospectivamente em 121 pacientes com idade média de 46 anos (18-76 anos). Nestes pacientes não foram observados efeitos sobre os parâmetros farmacocinéticos relacionados à idade.

Raça

Não foram estudadas diferenças farmacocinéticas devidas à raça, depois da administração de Optimark.

Farmacodinâmica

Nas imagens por ressonância magnética, a visualização dos tecidos: cerebral, espinhal e hepático, normais e patológicos, depende, em parte, das variações da intensidade do sinal de radiofrequência que ocorre com 1) alterações na densidade dos prótons; 2) alterações no tempo de relaxamento longitudinal (T1) e 3) variação no tempo de relaxamento transverso (T2). Quando colocada em um campo magnético, a gadoversetamida diminui os tempos de relaxamento T1 e T2 em tecidos onde ela se acumula. Na dose recomendada, o efeito é primariamente sobre o tempo de relaxamento T1 e produz um aumento na intensidade do sinal (brilho).

Optimark não atravessa a barreira hematoencefálica íntegra e, portanto, não se acumula no cérebro normal ou em lesões que possam manter a barreira hematoencefálica normal (ex.: cistos, cicatrizes pós-operatórias maduras (fibrose), etc.). Entretanto, a ruptura da barreira hematoencefálica ou a vascularização anormal permite o acúmulo de Optimark nos espaços extracelulares de lesões, como neoplasias, abscessos e infartos subagudos. Os parâmetros farmacocinéticos de Optimark em várias lesões não são conhecidos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Optimark é contraindicado em pacientes com doença renal grave crônica (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73m²); insuficiência renal aguda ou alergias conhecidas ou reações de hipersensibilidade conhecidas ao gadolínio, à versetamida ou a qualquer componente da fórmula do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

ADVERTÊNCIA: FIBROSE SISTÊMICA NEFROGÊNICA

Agentes de contraste à base de gadolínio aumentam o risco do desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) em pacientes com deficiência na eliminação de drogas. Nestes pacientes, evitar o uso de agentes de contraste à base de gadolínio, a menos que informação diagnóstica seja essencial e não possa ser obtida por imagem de exames por ressonância magnética sem contraste ou outra modalidade.

FSN pode resultar em fibrose sistêmica fatal ou debilitante, afetando a pele, músculos e órgãos internos.

Não administre Optimark em pacientes com:

- Doença renal crônica e grave (taxa de filtração glomerular <30 ml/min/1,73m²)
- Insuficiência renal aguda (Ver contraindicações)
- Realize a triagem de pacientes com insuficiência renal aguda e outras condições que reduzem a função renal. Em pacientes com função renal reduzida (por exemplo, pacientes com idade >60 anos, hipertensão ou diabetes), deve-se estimar a taxa de filtração glomerular através de testes laboratoriais.
- Não exceda a dose recomendada de Optimark e permita que haja um período suficiente de tempo para a eliminação do agente de contraste pelo organismo antes de qualquer nova administração. (Ver Precauções).

Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN)

Os agentes de contraste à base de gadolínio aumentam o risco do desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) em pacientes com deficiência na eliminação de drogas. Nestes pacientes, evitar o uso de agentes de contraste à base de gadolínio, a menos que informação diagnóstica seja essencial e não possa ser obtida por imagem de exames por ressonância magnética sem contraste ou outra modalidade.

Os agentes de contraste à base de gadolínio aumentam o risco do desenvolvimento da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) em pacientes com insuficiência renal crônica grave (taxa de filtração glomerular $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) e em pacientes com insuficiência renal aguda. Não administre Optimark nestes pacientes.

Em pacientes com insuficiência renal crônica moderada (taxa de filtração glomerular $30 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) o risco é menor e pequeno, quando ocorre, em pacientes com insuficiência renal leve (taxa de filtração glomerular $60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

A FSN pode ser fatal ou resultar em lesões fibróticas debilitantes na pele, músculos e órgãos internos. Reporte à empresa caso ocorra algum diagnóstico de fibrose sistêmica nefrogênica após a administração de Optimark.

Realize triagem para pacientes com insuficiência renal aguda e outras condições que podem reduzir a função renal. Lesão renal aguda consiste em rápida (algumas horas a dias) e, geralmente, diminuição reversível da função renal, geralmente em cirurgias, infecção grave, lesão ou toxicidade renal induzida por drogas.

Níveis de creatinina sérica e taxa de filtração glomerular pode não ser os únicos dados confiáveis em pacientes com insuficiência hepática. Em pacientes com risco de insuficiência hepática crônica (idade > 60 anos, diabetes mellitus ou hipertensão crônica) deve-se estimar a taxa de filtração glomerular através de testes laboratoriais.

Entre os fatores que podem aumentar o risco para o desenvolvimento de FSN estão doses repetidas ou superiores da recomendada do agente de contraste à base de gadolínio e o grau de prejuízo da função renal no momento da exposição. Sempre registre o tipo de agente de contraste à base de gadolínio e a dose administrada no paciente. Ao administrar o Optimark, não exceda a dose recomendada e permita que haja um período suficiente de tempo para a eliminação do agente de contraste pelo organismo antes de qualquer nova administração. (ver **Farmacologia clínica e POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Estudos *in vitro* demonstraram que eritrócitos falciformes desoxigenados alinham-se perpendicularmente a um campo magnético, podendo resultar em complicações vasculares oclusivas *in vivo*. O aumento do momento magnético pela gadoversetamida pode potencializar o alinhamento de eritrócitos falciformes.

Optimark não foi estudado em pacientes com anemia falciforme e outras hemoglobinopatias. O risco potencial de hemólise após a injeção de Optimark em pacientes com outras anemias hemolíticas não foi estudado.

Pacientes com história de alergia, reações a medicamentos ou outros distúrbios de hipersensibilidade podem ter maior risco e devem ser cuidadosamente observados durante o procedimento e por várias horas após a administração do produto. (ver **Precauções**)

Precauções

Alguns contrastes paramagnéticos podem prejudicar a visualização de lesões existentes observadas em exames de ressonância magnética sem contraste. Isto pode ser devido aos efeitos do contraste paramagnético em relação aos parâmetros de aquisição de sequências para formação de imagens, identificação errônea, etc. DEVE-SE TER CUIDADO QUANDO A INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS DE IMAGENS PÓS-CONTRASTE FOR REALIZADA NA AUSÊNCIA DE UMA MESMA FASE OU DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA SEM CONTRASTE.

Uma vez que a gadoversetamida é depurada do organismo por filtração glomerular, deve-se ter cuidado em pacientes com disfunção renal. Ajustes da dose na disfunção renal não foram estudados. A hemodiálise pode ser necessária para eliminar o Optimark se ele for administrado em pacientes com disfunção renal significante. Optimark pode ser removido do organismo por hemodiálise.

A possibilidade de uma reação, mesmo tardia, inclusive grave, fatal, reações anafilactoides ou cardiovasculares ou outras idiossincráticas devem ser sempre consideradas, especialmente naqueles pacientes com hipersensibilidade clínica conhecida, histórico de asma ou outras doenças respiratórias (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). Estes pacientes devem ser acompanhados e observados mesmo após o término da administração.

A segurança da administração de doses repetidas não foi avaliada.

Procedimentos diagnósticos envolvendo o uso de agentes de contraste devem ser conduzidos sob supervisão de um médico. Instalações adequadas devem estar disponíveis para lidar com qualquer complicações do procedimento, bem como para o tratamento de emergência de reações graves ao próprio contraste.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade.

Não foram realizados estudos de longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da gadoversetamida. Os resultados dos seguintes ensaios de genotoxicidade foram negativos: ensaio de mutação reversa com *Salmonella/E. coli* (Ames), ensaio de mutagênese em células de linfoma de camundongo e ensaio *in vivo* de micronúcleo de mamíferos. O ensaio *in vitro* de aberrações cromossômicas em células CHO sem ativação metabólica foi positivo.

Em um estudo de fertilidade, Optimark administrado em ratos causou a redução e a degeneração irreversível de espermatócitos nos testículos e epidídimos e comprometimento da fertilidade em machos que receberam doses intravenosas de 2,0 mmol/kg/dia (4 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo) durante 7 semanas. Esses efeitos não foram observados com 0,5 mmol/kg/dia (uma vez a dose humana, com base na área superficial do corpo).

Em um estudo à parte de repetição da dose de 28 dias, em ratos, Optimark causou a redução irreversível de peso dos órgãos reprodutivos masculinos, degeneração do epitélio germinal nos testículos, presença de células germinativas nos epidídimos e redução da contagem espermatária depois de doses intravenosas diárias de 3,0 mmol/kg/dia (6 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo).

Esses efeitos não foram observados com 0,6 mmol/kg/dia (uma vez a dose humana, com base na área superficial do corpo) nem foram observados em estudos similares realizados com cães.

Em um estudo de dose única em ratos, Optimark não produziu efeitos no sistema reprodutor dos machos 24 horas e 14 dias depois da administração intravenosa de 0,5 a 15 mmol/kg/dia (uma a 25 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo).

Gravidez Categoria C

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Optimark só deve ser usado durante a gravidez se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto.

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

Em animais, Optimark reduziu o peso de neonatos, do nascimento até o desmame, com doses maternas de 0,5 mmol/kg/dia (uma vez a dose humana, com base na área superficial do corpo) durante 5 semanas (contando com a gestação) e com doses paternas de 0,5 mmol/kg/dia durante 12 semanas. Esse efeito não foi observado com 0,1 mmol/kg/dia (0,2 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo). Não se observou toxicidade materna em nenhuma dose.

Optimark provocou redução do peso fetal médio, lobação hepática anormal, ossificação retardada das vértebras e retardado no desenvolvimento comportamental (reflexo de sobressalto e reflexo de endireitamento) em fetos de ratas que receberam 4,9 mmol/kg/dia (10 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo) do 7º ao 17º dia de gestação. Esses efeitos não foram observados com 0,7 mmol/kg/dia (uma vez a dose humana, com base na área superficial do corpo). Foi observada toxicidade materna com 4,9 mmol/kg/dia.

Optimark provocou flexuras nos membros anteriores e alterações cardiovasculares em fetos de coelhos que receberam 0,4 e 1,6 mmol/kg/dia (respectivamente, 1 e 4 vezes a dose humana, com base na área superficial do corpo) do 6º ao 18º dia de gestação. As alterações cardiovasculares consistiam em malformação de artérias torácicas, defeito no septo e anormalidade no ventrículo. Esses efeitos não foram observados com 0,1 mmol/kg/dia (0,3 vezes a dose humana com base na área superficial do corpo). Não se observou toxicidade materna em nenhuma dose.

Lactação

Optimark marcado com ¹⁵³Gd foi excretado no leite de ratas lactantes que receberam uma dose intravenosa única de 0,1 mmol/kg. As lactantes devem interromper a amamentação e descartar o leite materno por até 72 horas após a administração de Optimark.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de Optimark não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes pediátricos podem ser particularmente vulneráveis a reações adversas a agentes de contraste à base de gadolínio devido à imaturidade renal e/ou insuficiência renal desconhecida.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Optimark pode provocar tonturas e prejudicar a capacidade de dirigir ou conduzir máquinas. Até 1 em cada 100 pessoas podem ser afetadas.

Informações ao paciente:

Os pacientes que receberão Optimark devem ser instruídos a informar ao médico a presença de gravidez ou amamentação, doença renal e/ou hepática, anemia, hemoglobinopatias ou doenças que afetam os glóbulos vermelhos, história de asma ou doenças respiratórias alérgicas, convulsões ou doença cardíaca, além de todos os medicamentos que esteja tomando, inclusive medicamentos não prescritos, e se recebeu administração de agentes de contraste à base de gadolínio recentemente.

Gadolínio aumenta o risco de Fibrose Sistêmica Nefrogênica em pacientes com capacidade reduzida de eliminar drogas, portanto deve-se orientar o paciente sobre as manifestações clínicas e dos procedimentos adotados para avaliar a capacidade renal.

O paciente deve informar ao médico em caso de aparecerem sintomas como sensação de calor, coceira, inchaço, descamação, endurecimento da pele, aparecimento de manchas vermelhas ou escuras na pele, rigidez nas articulações com dificuldade para mover, dobrar ou endireitar os braços, mãos, pernas ou pés, dor nos ossos do quadril ou costelas; ou fraqueza muscular.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações com outros agentes de contraste e outros fármacos não foram estudadas.

Interações com alimentos

Não foram estudados os efeitos da dieta sobre a farmacocinética de Optimark.

Interações com testes laboratoriais

Foi observada interferência de Optimark nos parâmetros de ferro, cobre e zinco séricos. Optimark interfere no parâmetro de cálcio sérico quando utilizado o método colorimétrico de complexação com a orto-cresolftaleína (OCP). Na presença do Optimark, a OCP produz um valor errônneo menor do cálcio sérico. A magnitude deste falso resultado é proporcional à concentração de Optimark no sangue, e os valores exatos podem ser obtidos aproximadamente 90 minutos após a injeção. Em pacientes com insuficiência renal, a depuração de Optimark é mais lenta e a interferência com a determinação de cálcio por OCP é prolongada. Nem o sistema de coloração de arsenato III, nem os métodos de espectroscopia de massa com plasma acoplado indutivamente, para estudo de cálcio, são afetados pelo Optimark.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Optimark deve ser conservado em temperatura entre 20-25°C, protegido da luz. Não congelar.

O prazo de validade de Optimark é de 24 meses após a data de fabricação.

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

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

Optimark é uma solução límpida, incolor a amarelo-pálido. Não contém conservante.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Optimark deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa periférica em bolus, na dose de 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg), na velocidade de 1 a 2 ml/segundo aplicado manualmente ou por meio de sistema de injeção automático de contraste.

Tabela 5: Quadro de posologia de Optimark

Peso corporal	Dose: 0,1 mmol /kg
Quilos (kg)	Volume (ml)
40	8,0
50	10,0
60	12,0
70	14,0
80	16,0
90	18,0
100	20,0
110	22,0
120	24,0
130	26,0
140	28,0
150	30,0

Imagens

O procedimento de tomada da imagem deve ser completado dentro de 1 hora a partir da administração de Optimark. A segurança de doses repetidas não foi estudada. As imagens obtidas por ressonância magnética após a injeção de Optimark devem ser comparadas com as imagens da mesma sequência sem contraste.

Manuseio do fármaco

Todos os produtos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente antes da administração. A solução não deve ser utilizada se apresentar coloração estranha ou presença de partículas.

Medicações concomitantes ou produtos para nutrição parenteral não devem ser fisicamente misturados com agentes de contraste e não devem ser administrados no mesmo acesso intravenoso devido ao potencial de incompatibilidade química.

Este produto não foi avaliado para uso em angiografia por ressonância magnética.

Optimark deve ser aspirado para a seringa e administrado usando técnicas estéreis. Se for utilizado material não descartável, deve-se evitar a contaminação residual com traços de agentes de limpeza. A fim de garantir a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida por 5 ml de solução salina.

Porções não utilizadas do produto devem ser descartadas.

Quando forem usadas seringas descartáveis de plástico, o contraste deve ser aspirado do recipiente e usado imediatamente.

Optimark pode ser armazenado a 37°C por até um mês em um aquecedor de meio de contraste utilizando circulação de ar quente. Caso o produto não seja utilizado após a permanência de um mês no aquecedor de contraste o mesmo deve ser destruído. Para períodos superiores a um mês, armazenar a 20-25°C..

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em um estudo, 1.309 indivíduos (24 voluntários saudáveis e 1.285 pacientes) receberam Optimark e 46 indivíduos receberam placebo (solução salina). Dos 1.309 indivíduos que receberam Optimark, 680 (52%) eram homens e 629 (48%) eram mulheres com idade média de 50 anos (de 12 a 85 anos). Nesta população, havia 1.102 (84%) brancos, 116 (9%) negros, 33 (3%) asiático, e 58 (4%) de outros grupos raciais. Ocorreram 8 eventos adversos graves e 1 morte. A única morte ocorreu em um paciente com doença multissistêmica avançada e parece estar relacionado com a doença subjacente. Seis dos oito eventos graves estavam associados à doença subjacente e dois pacientes apresentaram parestesia persistente ou dormência de etiologia desconhecida, necessitando de internação para avaliações de diagnóstico ou tratamento.

Dos 1.309 pacientes, 460 (35%) relataram pelo menos um evento adverso, de um total de 997 eventos adversos; e 22 (47,8%) dos 46 indivíduos que receberam placebo relataram pelo menos um evento adverso, de um total de 81 eventos adversos.

Os eventos adversos mais comumente observados foram dor de cabeça (9,4%), vasodilatação (6,4%), alteração do paladar (6,2%), tonturas (3,7%), náusea (3,2%) e parestesia (2,2%). De todos os pacientes que apresentaram eventos adversos, 95,8% dos eventos adversos foram de intensidade leve ou moderada após a dose de Optimark.

Eventos adversos apresentados no estudo	
Frequência	Efeitos adversos possíveis
Comum ou frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas)	Dor de cabeça, vasodilatação, gosto estranho na boca, tonturas, náuseas, parestesia, diarreia, dor abdominal, astenia, reações no local da injeção, rinite, dor nas costas, dispepsia, dor.
Frequência exata desconhecida ($\leq 1\%$)	Reação alérgica, edema da face, febre, síndrome gripal, mal-estar, descarga da membrana mucosa, rigidez cervical, dor cervical, dor pélvica, aumento da sudorese, arritmia, dor no peito, hipertensão, hipotensão, palidez, palpitacões, síncope, taquicardia, vasoespasmo, anorexia, aumento do apetite, constipação, boca seca, disfagia, eructação, flatulência, aumento da salivação, sede, vômitos, trombocitopenia, aumento da creatinina, edema, hipercalcemia, hiperglicemia, hiponatremia, artralgia, cãibras nas pernas, mialgia, miastenia, espasmos, agitação, ansiedade, confusão, despersonalização, diplopia, distonia, alucinações, hipertonia, hipoestesia, nervosismo, sonolência, tremor, vertigem, asma, tosse, dispneia, epistaxe, hemoptise, laringismo, faringite, sinusite, alteração da voz, reação no local de aplicação, edema no local da injeção, eritema multiforme, prurido, erupção maculopapular e vesículo bolhosa, pele seca, tromboflebite, inflamação no local da injeção, urticária, ambliopia, conjuntivite, hiperacusia, parosmia, zumbido, disúria, oligúria, frequência urinária.

Período pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas após a administração de Optimark no período pós-comercialização. Como são reações relatadas voluntariamente pela população geral e de tamanho incerto, não é sempre possível estimar sua frequência.

Fibrose nefrogênica sistêmica (FNS) (ver **Advertências**), reações de hipersensibilidade incluindo broncoespasmo e edema da laringe/faringe e convulsão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/cadastro.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não foram relatadas consequências clínicas da administração de dose excessiva de Optimark. O tratamento de uma superdose é direcionado ao suporte das funções vitais e pronta instituição de tratamento sintomático. Optimark tem se mostrado dialisável.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.1398.0025

Farm. Resp.: Giselle Priscila Parada Coelho - CRF-SP nº 41.451

Registrado e importado por:

Mallinckrodt do Brasil Ltda.

Av. das Nações Unidas, 23.013 – São Paulo/SP

CNPJ: 30.153.811/0001-93

Serviço de atendimento ao consumidor: 0800 17 80 17

Fabricado por:

Mallinckrodt Inc.

8800 Duran Road, Raleigh, NC – Estados Unidos

Venda sob prescrição médica.

Uso restrito a hospitais.



MKR1177BR0614

Revisão internacional: 05/13

Revisão nacional: (Brasil): 06/14

OptiMARK é marca registrada da Mallinckrodt.

Histórico de Alteração da Bula