

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Optimark 500 mikromol/ml

Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### 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 bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Kullanıma hazır dolu enjektörde, enjeksiyon için çözelti.

Renksiz ila soluk sarı renkte berrak çözelti.

pH: 6.0 – 7.5

Ozmolalite(37°C): 1000 – 1200 mOsm/kg

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün sadece tanı amaçlı kullanım içindir.

Optimark, santral sinir sistemi (SSS) ve karaciğer manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) kullanılmak üzere endikedir. Optimark, kontrast artışı sağlar ve bilinen veya yüksek derecede patolojisi olan hastalarda, 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 (0.1 mmol/kg) vücut ağırlığı dozunda uygulanmalıdır. Kontrast maddenin tam olarak enjekte edilmesini sağlamak için, enjeksiyonu takiben 5 ml %0.9 w/v sodyum klorür çözeltisi enjekte edilerek yıkama işlemi yapılmalıdır. Görüntüleme prosedürü, Optimark uygulamasından sonraki 1 saat içerisinde tamamlanmalıdır.

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, ikinci bir bolus enjeksiyonu 0.1 mmol/kg uygulanabilir.

### Uygulama şekli

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.

Bir esnek kalıcı venöz kateter takılması tavsiye edilir, bakınız bölüm 4.4.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### ***Böbrek/Karaciğer yetmezliği:***

Böbrek hasarı olan hastalarda tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir.

#### ***Pediyatrik popülasyon:***

Güvenlilik, etkinlik ve olgunlaşmamış böbrek fonksiyonuna ilişkin çalışma yapılmaması nedeniyle 2 yaşının altında olan çocuklarda Optimark’ın kullanılması tavsiye edilmemektedir. Optimark 2 yaş ve üstü çocuklarda araştırılmış ve erişkin popülasyondakine benzer bir güvenlilik profili gözlenmiştir.

Çocuklarda ve adolosanlarda tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir.

#### ***Geriyatrik popülasyon:***

Yaşlılarda tekrarlanan dozun güvenliliği tespit edilmemiştir.

### ***Diğer:***

Diğer gadolinium kontrast ajanlarla sınırlı veriler, bilinen bir soliter çıkarılabilir metastazı olan bir hastada ilave kraniyal metastazları dışarda bırakmak için, 0.3 mmol / kg vücut ağırlığı dozda Optimark enjeksiyonu ile bir MR tetkik, daha yüksek teşhis emniyeti sağlar.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Gadoversetamide veya yardımcı maddelerden herhangi birine ya da diğer gadolinyum ürünlerine karşı aşırı duyarlılık.

Optimark, şiddetli böbrek yetmezliği olan (GFR <30 ml/dak./1.73 m<sup>2</sup>), ve karaciğer transplantasyonu geçirmiş ya da geçiren hastalarda kontrendikedir(bakınız bölüm 4.4).

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Tetkik öncesi, hastaların yeterince hidrate edilmesine dikkat edilmelidir. MR tetkiklerinde, infüzyon pompası, kalp pili, ferro-manyetik klips v.b. taşıyan hastaların hariç tutulması gibi genel kontrendikasyonlara uyulmalıdır.

### **Hipersensitivite**

İntravenöz uygulanan tüm kontrast maddeler ve gadoversetamid ile de , kardiyovasküler, respiratuvar ve cilt reaksiyonları formunda açığa çıkabilen, allergoid ve idiyosenkratik reaksiyonlar 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:

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

Kontrast madde enjeksiyonu öncesi, hastalara, herhangi bir allerjileri(örn. deniz ürünleri veya tıbbi ürünlere allerjiler, 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 tedbirler gereklidir(örn.hastanın izlenmesi) ve olası konvülsiyonların hızlı tedavisi için gerekli ekipman ve tıbbi ürünler hazır olmalıdır.

Böbrek yetmezliği ve karaciğer tranplantlı hastalar

Şiddetli böbrek yetmezliği olan( $GFR < 30 \text{ ml/dak./1.73m}^2$ ) ve karaciğer transplantasyonu geçirmiş ya da geçiriyor olan hastalarda, bazı gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile ilişkili nefrotik sistemik fibroz(NSF) bildirimleri olmuştur. Bu nedenle Optimark bu popülasyonlarda kullanılmamalıdır(bakınız bölüm 4.3).

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan( $GFR < 60 \text{ ml/dak./1.73m}^2$ ) hastalarda, gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile de NSF vakaları bildirilmiştir. Optimark, bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Gadoversetamid diyaliz edilebilir. Mevcut zamanda hemodiyaliz almış hastalarda, Optimark uygulaması sonrası kısa bir 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

Optimark bir otomatik enjektör ile uygulanmamalıdır. Çocuklarda, yanlışlıkla 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.

#### Sodyum

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

#### Serum demir ve çinko

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 şekilleri**

Resmi herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Optimark'ın orto-krezolftalein kompleksin (OCP) kolorimetrik yöntemle serum kalsiyum düzeyi ölçümünde etkileşime neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, gadoversetamid'in uygulanması serum kalsiyum düzeyinde gerçek bir düşüşe neden olmamaktadır. Gadoversetamid varlığında, bu teknikte yapılan ölçümlerde plazma kalsiyum değeri hatalı bir şekilde düşük bulunur. Bu artefaktın büyüklüğü kandaki gadoversetamid konsantrasyonu ile 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 ölçülmesinde kullanılan diğer

yöntemleri (örneğin 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***

Optimark'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik deneyim mevcut değildir.

##### ***Gebelik dönemi***

Optimark, kontrastlı bir MR taramasının kritik öneme sahip olduğunun saptandığı ve kabul edilebilir alternatif bir görüntülemenin mevcut olmadığı durumlar haricinde gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### ***Laktasyon dönemi***

Gadoversetamid'in anne sütüyle atılım derecesi insanlar üzerinde çalışılmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar göz önüne alınarak atılım oranının düşük olması beklenir. Emzirilen çocuklarda klinik dozlarda beklenen etkiler görülmemiştir. Optimark emzirme döneminde kullanılabilir.

##### ***Üreme yeteneği (fertilite)***

Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi üzerine direkt ya da indirekt zararlı etkiler göstermemiştir(bakınız bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ayakta tedavi gören hastalar, araç sürerken ya da makine kullanırken, beklenmedik bir anda baş dönmesi oluşabileceğini hesaba katmalıdırlar.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Etkilerin çoğunun hafif ila orta şiddette ve geçici nitelikte olduğu görülmüştür. En sık görülen etkiler disgozi, sıcak hissetme, baş ağrısı ve baş dönmesi 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.

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 ilaçla ilgili advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir. Herbir yaygınlık gruplaması içinde, istenmeyen etkiler, azalan ciddiyet sıralaması ile sunulmuştur.

#### **Sistem Organ Sınıfı (MedDRA\*)**

##### **Bağışıklık Sistemi Hastalıkları**

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

##### **Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları**

Seyrek: İştah kaybı

##### **Psikiyatrik Hastalıklar**

Seyrek: Anksiyete, Uyku bozukluğu

Çok seyrek: Konfüzyonel durumu

##### **Sinir Sistemi Hastalıkları**

Yaygın: Sersemlik hissi, Baş ağrısı, Disgozi

Yaygın olmayan: Hipoestezi, Paraestezi, Parozmi

Seyrek: Senkop, Tremor, Somnolans, Yanma hissi

Çok seyrek: Konvülsiyon

### **Göz Hastalıkları**

Seyrek: Göz kapaklarında eritem, Gözde ağrı, Görme bulanıklığı

Çok seyrek: Oküler hiperemi

### **Kulak ve Labirent Bozukluklar**

Seyrek: Tinnitus

### **Kardiyak Hastalıklar**

Seyrek: Taşikardi, Palpitasyonlar, Birinci derece AV blok, Ekstrasistoller

Çok seyrek: Aritmi

### **Vasküler Hastalıklar**

Yaygın olmayan: Sıcak basması

Seyrek: Hipotansiyon, Hipertansiyon

### **Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar**

Yaygın olmayan: Nazal konjestiyon, Boğaz iritasyonu

Seyrek: Dispne, Disfoni, Öksürük, Rinore, Boğazda daralma

Çok seyrek: Bronkospazm, Farenkste ödem, Farenjit, Rinit, Hapşırma

### **Gastrointestinal Hastalıklar**

Yaygın olmayan: Diyare, Bulantı

Seyrek: Karın ağrısı, Kabızlık, Ağız kuruluğu, Aşırı tükürük salgısı, Kusma

### **Deri ve Deri altı Doku Hastalıkları**

Yaygın olmayan: Ürtiker, Kaşıntı, Döküntü

Seyrek: Soğuk terleme, Eritem, Hiperhidroz

Çok seyrek: Periorbital ödem

### **Böbrek ve İdrar Hastalıkları**

Seyrek: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi, Hematüri



## **Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar**

Yaygın: Sıcak hissetme

Yaygın olmayan: Göğüste sıkıntı hissi, Soğuk hissetme, Uygulama yeri reaksiyonları

Seyrek: Ağrı, Göğüs ağrısı, Yüzde ödem, Yorgunluk, Ateş, Periferik soğukluk hissi, Periferik ödem

Çok seyrek: Kendini anormal hissetme, kırıklık

### **Araştırmalar**

Seyrek: ALT düzeylerinin yükselmesi, İdrar tahlili sonuçlarının anormal bulunması, İdrarda elektrolit düzeylerinin yükselmesi, CPK düzeylerinde artış, Hemoglobin düzeylerinde düşüş, Serum kalsiyum düzeylerinde değişiklikler

Çok seyrek: Elektrokardiyogramda QT uzaması

### **\*Ruhsatlandırma Faaliyetleri Tıbbi Sözlüğü**

Ciddi advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir ve bunlar arasında anfilaktoid 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. Enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar görülmüştür ve bunlar tahriş tipinde lokal reaksiyonlara yol açabilir.

Nefrojenik sistemik fibroz vakaları bildirilmiştir.

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Gadoversetamid, insanlarda 0.7 mmol/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. Gadoversetamid'in kandan uzaklaştırılması için diyaliz yöntemi kullanılabilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

### 5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik Grup: Paramanyetik MRG kontrast madde

ATC kodu: V08C A06

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 (0.1 mmol/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 (0.1 mmol/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 0.1 mmol/kg dozda, 12 normal gönüllüde rezidüel metodu ile hesaplanan ortalama dağılım yarı ömrü  $13.3 \pm 6.8$  dakikadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda (normal denekler ve SSS ya da karaciğer patolojisi bulunan hastalar dahil) ortalama dağılım hacmi  $158.7 \pm 29.0$ 'dan  $214.3$ 'e kadar (aralık  $116.4$ 'ten  $295.0$ 'a kadar) ml/kg'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, invitro olarak proteinlere bağlanmamaktadır.

### Biyotransformasyon

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

### Eliminasyon

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

Gadoversetamidin sağlıklı deneklerdeki ortalama plazma klerensi ( $111.0 \pm 14.1$  ml/dak./ $1.73$  m<sup>2</sup> 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 (0.1 ila 0.7 mmol/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**

#### Irk:

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( $143 \pm 27.9$  ml/saat/kg), 12 – 18 yaş grubunda( $117 \pm 26.1$  ml/saat/kg) ve iki yetişkin popülasyonunda(19 – 64 ve  $\geq 65$  yaş gruplarında sırasıyla,  $82.1 \pm 16.8$  ve  $56.5 \pm 9.7$  ml/saat/kg) gözlemlenenden daha büyüktür. 2 – 11 ve 12 – 18 yaş gruplarında(sırasıyla,  $1.4 \pm 0.3$  ve  $1.6 \pm 0.3$  saat<sup>-1</sup>) eliminasyon yarı ömrü, iki yetişkin popülasyonunda(19 – 64 ve  $\geq 65$  yaş gruplarında sırasıyla,  $1.9 \pm 0.5$  ve  $2.5 \pm 0.5$  saat<sup>-1</sup>) gözlemlenenden 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 0.5 mmol/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 tübül hücrelerde vakuollerin oluştuğunu, bu da etkinin reversibilitesini gösterdi. Herhangi bir fonksiyonel bozukluk gözlenmedi.

## **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**

24 ay

Kullanım esnasında 25°C'de, 24 saat süreyle, kimyasal ve fiziksel stabilite gösterilmiştir ancak mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım öncesi, muhafaza süre ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Soğutmayınız / dondurmayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Optimark, polipropilenden yapılmış kullanıma hazır dolu enjektörler olarak sunulmaktadır. Enjektör ucu başlığı ve piston, bromobutil kauçuktan üretilmiştir.

Optimark aşağıdaki ambalaj boyutlarında sunulmaktadır:

Kullanıma hazır dolu enjektörler:

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

1 x 30 ml

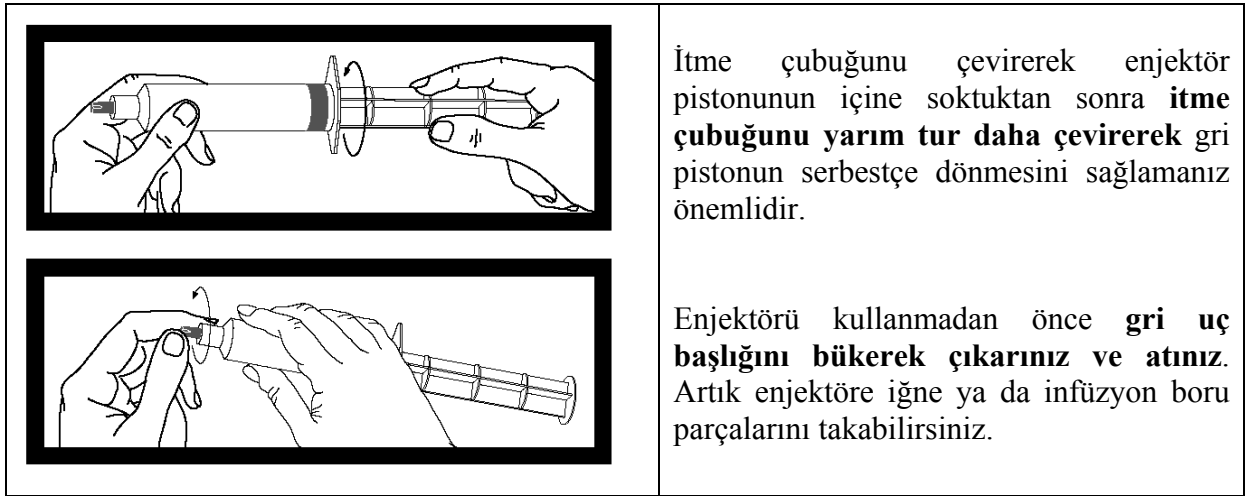
## 6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Optimark tek kullanımlıktır; kullanılmayan kısımları atılmalıdır.

Renk değişimi ya da partikül görülürse çözelti kullanılmamalıdır.

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

Enjektörde sızıntı olup olmadığını kontrol ediniz. Sızıntı varsa kullanmayınız.



Kullandıktan sonra enjektörü ve maddenin kullanılmamış kısmını atınız.

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

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Covidien Sağlık A.Ş

Dereboyu Sok. Sun Plaza No:24 34398 Maslak-İSTANBUL TÜRKİYE

## 8. RUHSAT NUMARASI

126/71

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 05.02.2009

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ