

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Fyldt injektionssprøjte

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

Hver 10 ml injektionssprøjte indeholder 3.309 mg gadoversetamid, svarende til 5 millimol.
Hver 15 ml injektionssprøjte indeholder 4.963,5 mg gadoversetamid, svarende til 7,5 millimol.
Hver 20 ml injektionssprøjte indeholder 6.618 mg gadoversetamid, svarende til 10 millimol.
Hver 30 ml injektionssprøjte indeholder 9.927 mg gadoversetamid, svarende til 15 millimol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

30 ml opløsning indeholder 43,13 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Hætteglas

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

Hvert 10 ml hætteglas indeholder 3309 mg gadoversetamid, svarende til 5 millimol.
Hvert 15 ml hætteglas indeholder 4963,5 mg gadoversetamid, svarende til 7,5 millimol.
Hvert 20 ml hætteglas indeholder 6618 mg gadoversetamid, svarende til 10 millimol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

Hætteglas

Injektionsvæske, opløsning, i hætteglas.

Klar, farveløs til lys gul opløsning.

pH: 6,0 – 7,5

Osmolalitet (37 °C): 1.000-1.200 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Optimark er indiceret til brug ved magnetisk ressonansbilleddannelse (MRI) af centralnervesystemet (CNS) og leveren. Det forbedrer kontrasten og fremmer visualiseringen og bidrager til karakteriseringen af fokale læsioner og abnorme strukturerer i CNS og leveren hos voksne patienter og hos børn i alderen 2 år og derover med kendt eller stærkt mistænkt patologi.

4.2 Dosering og administration

Optimark må kun administreres af læger med erfaring inden for klinisk MRI-praksis. For at kunne handle øjeblikkeligt i nødstilfælde skal de nødvendige lægemidler (f.eks. adrenalin (epinephrin), theophyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Dosering

Præparatet skal administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion ved en dosis på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) legemsvægt. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. MR-billeddannelsen skal gennemføres inden for 1 time fra indgivelse af kontrastmidlet.

Gentagen dosis

Ved kranial MRI, hvor der stadig foreligger stærk klinisk mistanke om en læsion, efter der er foretaget en kontrastforstærket MRI med en enkelt dosis kontrastmiddel, eller hvor mere nøjagtig information om antal, størrelse eller omfang af læsioner kan påvirke behandlingen af patienten, kan der hos personer med normal nyrefunktion administreres en ekstra bolusinjektion på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) inden for 30 minutter fra den første injektion, da dette kan forbedre det diagnostiske udbytte af undersøgelsen.

Sikkerheden ved gentagne doser kendes ikke hos børn og unge (i alderen 2 år og derover), hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos ældre. Dosis bør ikke gentages hos disse populationer.

Begrænsede data fra andre gadolinium-kontrastmidler tyder på, at foretagelse af en MR-undersøgelse med injektion af en dosis på 300 mikromol/kg legemsvægt Optimark muligvis kan føre til større diagnostisk sikkerhed med hensyn til udelukkelse af yderligere kraniale metastaser hos patienter med en kendt, solitær, resektabel metastase.

Pædiatrisk population

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos børn over 2 år.

Optimark er kontraindiceret til nyfødte op til 4 ugers alderen (se pkt. 4.3). Optimark bør ikke anvendes til børn under 2 år, idet sikkerhed og virkning samt betydningen af umoden nyrefunktion ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Ældre (i alderen 65 år og derover)

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. Der bør udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Optimark er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade, samt til patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og patienter i den perioperative levertransplantationsperiode (se pkt. 4.3). Optimark bør kun anvendes efter grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) og ved en dosis, som ikke overstiger 100 mikromol/kg legemsvægt (se pkt. 4.4). Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. Grundet manglende information om gentagne indgivelser bør injektioner med Optimark ikke gentages, medmindre intervallet mellem injektionerne er mindst 7 dage.

Administration

Optimark administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det anbefales at anlægge i.v.-adgang (venflon/butterfly), se pkt. 4.4. Optimark må ikke administreres med en autoinjektor til børn i alderen 2 til 11 år (se pkt. 4.4).

Forsigtighedsregler, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Beholderen og opløsningen skal inspiceres inden brug som beskrevet under pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for gadoversetamid eller over for andre gadoliniumholdige produkter eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Optimark er kontraindiceret

- til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min/1,73m²) og/eller akut nyreskade,
- til patienter, som har gennemgået en levertransplantation, eller
- til patienter i den perioperative levertransplantationsperiode, samt
- til nyfødte under 4 uger (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som ved alle paramagnetiske kontrastmidler kan kontrastøgningen af MR-billederne med gadoversetamid hæmme visualiseringen af eksisterende læsioner. Visse af disse læsioner kan ses på ikke-kontrastforstærkede MRI uden kontrastmiddel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved fortolkning af kontrastforstærkede billeder uden ledsagelse af ikke-kontrastforstærkede MRI. Før undersøgelsen skal det sikres, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.

Overfølsomhed

Allergiske og andre idiosynkratiske reaktioner kan også forekomme med gadoversetamid. Disse kan vise sig i form af kardiovaskulære og respiratoriske reaktioner samt hudreaktioner (Se pkt. 4.8). De fleste af disse reaktioner forekommer inden for en halv time efter administration af kontrastmidlet. Som ved alle andre kontrastmidler af samme klasse kan der i sjældne tilfælde forekomme sene reaktioner (efter flere timer eller dage). Der er dog ikke indberettet sådanne i de gennemførte kliniske studier.

Hvis der forekommer overfølsomhedsreaktioner, skal administrationen af kontrastmidlet omgående seponeres, og der skal om nødvendigt indledes intravenøs behandling.

Lægeovervågning er nødvendig under undersøgelsen, og det anbefales at anlægge i.v.-adgang. For at muliggøre omgående handling i nødstilfælde skal de nødvendige lægemiddelprodukter (f.eks. epinefrin/adrenalin, theofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtube og respirator være umiddelbart tilgængelige.

Risikoen for overfølsomhedsreaktioner er øget i følgende tilfælde:

- patienter som er disponeret for allergi
- patienter med astma bronkiale. Hos disse patienter er det især risikoen for bronchospasme, der er øget
- patienter med reaktioner over for kontrastmidler i anamnesen, herunder tidligere reaktioner på jodbaserede kontrastmidler.

Før injektion af kontrastmidlet skal patienterne informeres om, hvorvidt de lider af allergi (f.eks. allergi over for skaldyr eller lægemiddelprodukter, høfeber, urticaria), om de er overfølsomme over for kontrastmidler, og om de har bronkiel astma. Forudgående medicinering med antihistaminer og/eller glucocorticoider kan overvejes.

Patienter, der tager betablokkere

Patienter, som anvender betablokkere, reagerer ikke nødvendigvis reagerer på de beta-agonister, der normalt benyttes til behandling af overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med kardiovaskulær sygdom

I denne patientgruppe kan overfølsomhedsreaktionerne være alvorlige. Specielt hos patienter med alvorlige hjertesygdomme (f.eks. alvorlig hjerteinsufficiens, koronararteriesygdom) kan de kardiovaskulære reaktioner forværres. Dette var dog ikke evident ud fra kliniske studier med Optimark.

Lidelser i centralnervesystemet

Sandsynligheden for krampeanfald under undersøgelsen er muligvis højere hos patienter, der lider af epilepsi eller hjernelæsioner. Det er nødvendigt at tage forholdsregler ved undersøgelse af disse patienter (f.eks. monitorering af patienten). Nødvendigt udstyr og lægemidler til hurtig behandling af mulige krampeanfald skal være tilgængelige.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Alle patienter bør screenes for nedsat nyrefunktion ved at rekvirere laboratorieanalyser, før Optimark indgives.

Der er indberettet nefrogen systemisk fibrose (NSF) i forbindelse med anvendelse af Optimark og visse gadolinium-holdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR $<30\text{ml/min/1,73m}^2$) og/eller akut nyreskade. Optimark er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. 4.3). Patienter, som har eller skal have levertransplantation, er særligt udsatte, da incidensen af akut nyresvigt er stor i denne gruppe. Derfor må Optimark ikke anvendes til patienter, som har fået eller skal have foretaget en levertransplantation, og til nyfødte (se pkt. 4.3).

Risikoen for at udvikle NSF hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR $30\text{-}59\text{ ml/min/1,73 m}^2$) er ukendt, derfor bør Optimark kun anvendes efter en grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Gadoversetamide er dialyserbart. Hæmodialyse kort tid efter administration af Optimark kan være en nyttig måde at fjerne Optimark fra kroppen på. Der findes ingen beviser, der understøtter påbegyndelsen af hæmodialyse til forebyggelse eller behandling af NFS hos patienter, som ikke allerede er i hæmodialyse.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* er der opstået akut dialysekrævende nyreskade med anvendelsen af Optimark. Risikoen for akut nyreskade kan stige med en øget dosis kontrastmiddel. Den lavest mulige dosis for tilstrækkelig billeddannelse skal administreres.

Børn og unge

Optimark må ikke administreres med en autoinjektor. Den nødvendige dosis skal administreres manuelt til børn i alderen 2 til 11 år for at undgå utilsigtet overdosering.

Nyfødte og spædbørn

Optimark bør ikke anvendes til børn under to år, da der ikke foreligger studier om sikkerhed og effekt for denne aldersgruppe.

Ældre

Da clearance af gadoversetamid i nyrene kan være nedsat hos ældre, er der især vigtigt at screene patienter i alderen 65 år og derover for forstyrrelser af nyrefunktionen.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis op til 17 ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

10 ml injektionssprøjte og 15 ml injektionssprøjte indeholder mindre end 1 mmol natrium, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Højere doser indeholder 1 mmol natrium eller derover, hvilket der skal tages hensyn til hos patienter på natrium- eller saltfattig diæt.

Fyldt injektionssprøjte

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

30 ml opløsning indeholder 43,13 mg natrium.

Hætteglas

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

Serumjern og zink

Der skal udvises forsigtighed, idet forbigående fald i serum-jern og -zinkparametre er observeret ved kliniske studier. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

Optimark har vist sig at forårsage interferens i måling af serumcalcium ved brug af den ortho-cresolftalein complexon (OCP) colorimetrisk metode. Administration af gadoversetamid medfører dog ikke noget ægte fald i serum-calcium. Ved tilstedeværelse af gadoversetamid skaber OCP-teknikken en fejlagtigt lav værdi for plasma-calcium. Størrelsen af den værdi, der opnås ved brug af denne målemetode, er proportional med koncentrationen af gadoversetamid i blodet. Hos patienter med normal nyre-clearance opnås der nøjagtige værdier cirka 90 minutter efter injektionen. Hos patienter med nedsat nyrefunktion vil clearance af gadoversetamid være forsinket, og interferens i måling af calcium ved brug af OCP vil være forlænget. Gadoversetamid påvirker ikke andre målemetoder for serum-calcium, så som arsenazo III colorimetrisk metode, atomisk absorptionsspektroskopi og induktivt koblet plasma-massespektroskopi.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af gadoversetamid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Optimark bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af gadoversetamid.

Amning

Det er ukendt, om gadoversetamid udskilles i human mælk. Data for udskillelse af gadoversetamid i mælk hos dyr er utilstrækkelige. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre i mindst 24 timer efter indgivelse af Optimark.

Fertilitet

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført kliniske fertilitetsstudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Optimark påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Ambulante patienter bør ved kørsel med motorkøretøj eller betjening af maskiner tage hensyn til, at der kan opstå akut svimmelhed (hyppighed ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)) (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De fleste bivirkninger var af let til moderat intensitet og af forbigående art. De hyppigste bivirkninger var dysgeusi, varmekøbsfølelse, hovedpine og svimmelhed.

De fleste bivirkninger, der blev observeret efter anvendelse af gadoversetamid, var bivirkninger i nervesystemet efterfulgt af generelle bivirkninger samt bivirkninger fra mave-tarm-kanalen og hud og subkutane væv.

Alvorlige bivirkninger er indberettet og omfatter anafylaktiske reaktioner, kardiovaskulære reaktioner og allergiske luftvejs sygdomme. Behandlingen bør være symptomatisk, og der skal være umiddelbar adgang til nødvendige lægemidler og nødudstyr, hvis der skulle opstå en alvorlig bivirkning.

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret fra kliniske studier og fra anvendelse af gadoversetamid efter markedsføring. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Systemorganklasse	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Ikke kendt
Immunsystemet		Anafylaktisk reaktion			
Metabolisme og ernæring			Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser			Uro, søvnforstyrrelser, konfusion og desorientering		
Nervesystemet	Hovedpine, dysgeusi	Svimmelhed, hypæstesi paræstesi, parosmi	Krampeanfald, tremor, dødsighed, brændende fornemmelse	Synkope	
Øjne			Erytem i øjenlåg, øjensmerter, uklart syn, konjunktivitis, okulær hyperæmi		
Øre og labyrinth			Tinnitus, vertigo		
Hjerte			Palpitationer, AV-blok af første grad, ekstrasystoler, takykardi, arytmie		
Vaskulære sygdomme		Rødmen	Hypotension, hypertension		
Luftveje, thorax og mediastinum		Nasal tilstopning, halsirritation	Dyspnø, dysfoni, rinoré, "sammensnøring" af halsen, bronkospasme, hoste, laryngealt/faryngealt ødem, faryngitis, rinitis, nysen		
Mave-tarm-kanalen		Kvalme, diarré	Hypersekretion af spyt, mavesmerter, konstipation, mundtørhed	Opkastning	
Hud og subkutane væv		Pruritus, udslæt	Urticaria, koldsved, erytem, hyperhidrose	Periorbitalt ødem	Nefrogen systemisk fibrose (NSF)

Systemorganklasse	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1,000)	Meget sjælden (<1/10.000)	Ikke kendt
Nyrer og urinveje			Blodkreatinin forhøjet, hæmaturi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Følelse af varme	Bryst-ubehag, smerter i brystet, følelse af kulde (inklusive perifer kulde), reaktioner på administrationsstedet	Kuldegysninger, smerter, ansigtsødem, asteniske tilstande inklusive asteni, træthed og utilpashed, feber, perifert ødem, følelse af at være unormal		
Undersøgelser		Unormalt niveau af calcium i blodet	ALAT forhøjet, abnorm urinanalyse, abnorme urinelektrolytter, albumin i urin, kreatin forhøjet, hæmoglobin nedsat,	QT forlænget i elektrokardiogram	

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lokale reaktioner er forekommet på injektionsstedet, og disse kan medføre reaktioner i form af lokal irritation.

Der er indberettet tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) med Optimark (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af gadolinium-forbundne hudpletter, med påviste sklerotiske enheder ved histologi, med nogle gadolinium-indeholdende kontrastmidler hos patienter, der ellers ikke havde nogen symptomer eller tegn på nefrogen systemisk fibrose.

Pædiatrisk population

Optimark er blevet undersøgt hos børn i alderen 2 år og derover med en sikkerhedsprofil, der svarer til profilen hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Gadoversetamid er blevet testet på mennesker i doser på op til 700 mikromol/kg (syv gange standarddosis). Der er ikke rapporteret om kliniske følger af overdosering. Det er usandsynligt, at der vil forekomme toksiske symptomer hos patienter med normal nyrefunktion. Optimark kan fjernes med hæmodialyse. Der er dog ikke bevis for, at hæmodialyse er passende til beskyttelse mod nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: MRI-kontrastmiddel, ATC-kode: V08C A06

Gadoversetamid er et kelat indeholdende gadolinium – (som har paramagnetiske egenskaber og er ansvarligt for kontrastforbedringseffekten ved MRI) - og liganden versetamid.

Formålet med et MRI-kontrastmiddel er at fremkalde/forstærke signalintensitetsforandringer i en læsion. Dermed bliver det lettere at genkende læsionen i forhold til de omgivende, normale strukturer. Anvendelse af et kontrastmiddel kan derfor sænke tærskelen for læsionsdetektion og visualisering. Gadolinium-holdige MRI-kontrastmidler (gadolinium-baserede kelater) er udviklet til indirekte at påvirke det lokale magnetiske miljø ved at ændre proton T1- (spin-gitter) og T2- (spin-spin) relaxationstiderne. I den sædvanlige koncentration på 100 mikromol/kg er T1 fremherskende, og T2-forkortelsen er ikke signifikant ved anvendelse af T1-vægtede sekvenser.

Gadoversetamid, som er et ekstracellulært gadolinium-kelat, afbalanceres hurtigt efter intravenøs administration inden for det ekstracellulære væske/rum og udskilles primært ved glomerulær filtration. Som følge af disse egenskaber er tidspunktet for billeddannelsen efter administration af kontrastmidlet kritisk ved billeddannelse af leveren. For levermetastaser forbedres signalforskellen mellem tumoren og det omgivende levervæv signifikant i de første 90 sekunder efter, at der er administreret et ekstracellulært gadolinium-kelat. Derfor bør en hurtig billeddannelsessekvens indledes 20 sekunder efter bolusinjektion af kontrastmidlet, når midlet overvejende befinder sig i de hepatiske arterier, og dernæst igen 60 sekunder efter injektionen under den dominerende portvenefase. Da arteria hepatica communis og portvenesystemet bidrager med henholdsvis cirka 20% og 80% af blodforsyningen til leveren, vil de tidligste (arteria hepatica-fasen) billeder give optimal læsionstydighed for hypervaskulære læsioner. Portvenefasens billeder er nyttige ved hypovaskulære læsioner. De fleste metastaselæsioner er relativt hypovaskulære og påvises bedre under portvenefasen, og viser sig som områder med lavere signalintensitet sammenlignet med den markant tydeligere lever. Læsionssynligheden af hypo- og hypervaskulære læsioner reduceres muligvis, hvis billeddannelsen forsinkes mere end 3 minutter som følge af spredningen af kontrastmidlet i de interstitielle rum af

såvel leverparenkym som læsion (f.eks. metastase) og gør læsionen isointens med det normale leverparenkym. Forsinkede post-kontrast eller "ligevægts" billeder (>5 minutter efter dosering) hjælper med til at karakterisere læsionerne, f.eks. kan centrum af en metastase akkumulere kontrasten i læsionens interstitielle rum og blive hyperintens i forhold til den normale lever. Denne forskel i kontrastoptagelsesmønsteret er nyttig ved formulering af en differential diagnose baseret på læsionskarakteristik og øger diagnostisk sikkerhed.

Fremhævelse af hjernetumorer ved hjælp af et gadolinium- (eller jod-) holdigt kontrastmiddel afhænger af en nedbrydning af blod-hjerne-barrieren (BBB). Som følge heraf er der blevet refereret til disse midler som markører af områder med abnorm BBB-nedbrydning. Når BBB er nedbrudt, diffunderer gadoversetamid-molekylerne ind i det interstitielle rum og skaber derved den karakteristiske paramagnetiske effekt af T1- og T2-forkortelse. Generelt har tilføjelsen af kontrast til MRI i en klinisk standarddosis på 100 mikromol/kg ført til en signifikant forbedret læsionsdetektion, sensitivitet og diagnostisk nøjagtighed.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Distribution

Farmakokinetikken for gadoversetamid er i overensstemmelse med en åben to-kammermodel. Ved en dosis på 100 mikromol/kg er den gennemsnitlige distributionshalveringstid hos normale forsøgspersoner på $13,3 \pm 6,8$ min beregnet i henhold til rester hos 12 normale frivillige. Gennemsnitlig distributionsvolumen ved en dosis på 100 mikromol/kg hos patienter uden nedsat nyrefunktion (inklusive både normale forsøgspersoner og patienter med CNS eller leverpatologi) var $158,7 \pm 29,0$ til $214,3$ (område 116,4 til 295,0) ml/kg. Dette distributionsvolumen (cirka 10-15 l for en legemsvægt på 70 kg) er i overensstemmelse med et lægemiddel, som distribueres til den ekstracellulære væske. Dosisniveau har ingen konsekvent effekt på distributionsvolumen i nogen af studierne. Gadoversetamid gennemgår ingen proteinbinding in vitro.

Elimination

Udskillelshalveringstiden ved en dosis på 100 mikromol/kg ligger fra $1,49 \pm 0,15$ h hos raske frivillige til $2,11 \pm 0,62$ h hos forsøgspersoner uden nedsat nyrefunktion (inklusive normale forsøgspersoner og patienter med CNS eller leverpatologi).

Den gennemsnitlige plasma-clearance for gadoversetamid hos raske forsøgspersoner ($111,0 \pm 14,1$ ml/min/1,73m² BSA) adskiller sig ikke signifikant fra den gennemsnitlige nyre-clearance. Der opnås lignende resultater hos normale forsøgspersoner og patienter med forskellige kombinationer af lever-, CNS- og nyrelidelser med nyre-clearance af gadoversetamid på cirka 95% af den totale plasma-clearance. Sådanne resultater (forholdet nyre-clearance/total plasma-clearance tæt på 1) tyder på, at gadoversetamid hovedsageligt udskilles via nyrerne.

Der var ingen systematisk forskel i nogen af de kinetiske parametre som funktion af dosisniveau (100 til 700 mikromol/kg). Derfor lader kinetikken for gadoversetamid til at være lineær inden for dette dosisområde.

Metabolisme

Den høje udskillelse af dosen som intakt kompleks i urin tyder på, at der ikke forekommer nogen signifikant omsætning af gadoversetamid hos mennesker.

Særlige populationer

Indvirkningen af køn:

Voksne mandlige og kvindelige forsøgspersoner blev inddraget i to farmakokinetiske studier. Der blev ikke fundet nogen signifikante forskelle i farmakokinetikken baseret på køn.

Indvirkningen af alder:

Ved korrektion for legemsvægt er den totale clearance af gadoversetamid i kroppen større i aldersgruppen 2 til 11 år ($143 \pm 27,9$ ml/h/kg) end den, der blev observeret i aldersgruppen 12 til 18 år ($117 \pm 26,1$ ml/h/kg) og i de to voksne populationer (henholdsvis $82,1 \pm 16,8$ og $56,5 \pm 9,7$ ml/h/kg i aldersgrupperne 19 til 64 og ≥ 65 år).

Udskillelshalveringstiden i aldersgrupperne 2 til 11 og 12 til 18 år (henholdsvis $1,4 \pm 0,3$ og $1,6 \pm 0,3$ h⁻¹) er kortere end den, der observeredes hos de to voksne populationer (henholdsvis $1,9 \pm 0,5$ og $2,5 \pm 0,5$ h⁻¹ i aldersgrupperne 19 til 64 og ≥ 65 år). Antallet af ældre patienter, hos hvem farmakokinetikken blev bestemt, var begrænset (over 65 år, N=3).

Indvirkningen af nedsat nyrefunktion

Gadoversetamid-plasmaniveauerne øges lineært med faldende nyrefunktion. Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion ($Cr_{Cl} < 30$ ml/min) kan dette endog medføre en seks gange mindsket gadoversetamid-clearance og en tilsvarende seks gange øget eksponeringsgrad AUC og $t_{1/2}$. Da gadoversetamid kun administreres som en enkelt dosis, vil dette medføre en længere og højere eksponering af begrænset varighed. Alligevel genfindes næsten hele dosen i urinen efter 72 timer, også hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion. Hos raske populationer blev der administreret doser på op til 500 mikromol/kg uden sikkerhedsproblemer. Ikke desto mindre bør Optimark ikke anvendes til disse patienter på grund af indberettede tilfælde af NSF, som kan være forbundet med nedsat nyrefunktion for andre gadolinium-holdige kontrastmidler og for gadoversetamid.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, akut toksicitet, reproduktionstoksicitet, lokal tolerance, antigen-virkning og genotoksicitet. Der blev ikke udført karcinogenicitetsstudier.

Toksicitetsstudier med gentagen dosering hos rotter og hunde afslørede vakuolisering af nyrernes tubulære celler med stærke tegn på reversibilitet af effekten. Der blev ikke observeret nogen funktionsnedsættelse.

Eliminationen af Optimark hos hunde under 3 måneder var betydeligt forsinket på grund af den umodne nyrefunktion, hvilket resulterede i en høj systemisk eksponering for Optimark. Gentagne doser på to til tyve gange den kliniske dosis hver uge, fra hundene var en uge gamle, til nyrerne var modne, resulterede i omfattende mineralisering af væv, hvilket resulterede i lokaliserede virkninger såsom ulcerøs dermatitis, kompromitteret kredsløb og leverdysfunktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Versetamid
Calciumhydroxid
Calciumchloriddihydrat
Natriumhydroxid og/eller saltsyre til at justere pH.
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Den kemiske og fysiske anvendelsesstabilitet er påvist at være 24 timer ved en temperatur på op til 25 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid under anvendelse og betingelser før brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Fyldt injektionssprøjte

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hætteglas

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fyldt injektionssprøjte

Optimark dispenseres i fyldte injektionssprøjter fremstillet af polypropylen. Sprøjtens spidsmuffe og stempel er fremstillet af brombutylgummi.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hætteglas

Optimark dispenseres i hætteglas fremstillet af farveløst, stærkt resistent borsilikatglas (EP Type I). Hætteglassene er forsynet med brombutylgummipropper, aluminiumhætter og vippelåg af plast.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Optimark er udelukkende beregnet til engangsbrug; eventuelle ikke anvendte portioner skal destrueres.

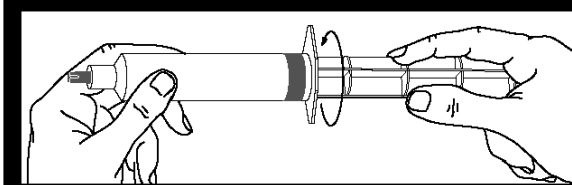
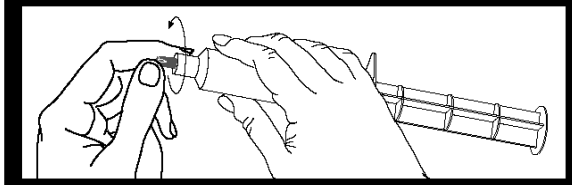
Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler. Hvis der anvendes udstyr til flergangsbrug, skal der udvises stor omhu for at hindre restkontamination med spor af rengøringsmidler.

Fyldt injektionssprøjte

Fyldte injektionssprøjter:

Samling og eftersyn

Efterse sprøjten for tegn på lækage. Hvis der forekommer tegn på lækage, må produktet ikke bruges.

	<p>Når stempelstangen er skruet ind i sprøjtestemplet, er det vigtigt at dreje stempelstangen en ekstra ½ omgang, så det grå stempel kan dreje frit.</p>
	<p>Inden sprøjten bruges, drejes den grå spidsmuffe af og kasseres. Sprøjten er nu egnet til fastgørelse af kanyler eller infusionsslangeudstyr.</p>

Sprøjten og ikke anvendte portioner af injektionsvæsken skal bortskaffes efter brug.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den aftagelige etiket på den fyldte injektionssprøjte til sporing af lægemidlet skal klæbes ind i patientens journal for at sikre akkurat registrering af anvendt gadolinium-kontrastmiddel. Den anvendte dosis skal også registreres.

Hvis der anvendes elektroniske patientjournaler, skal lægemidlets navn, batchnummer og dosis indtastes i patientens journal.

Hætteglas

Optimark skal trækkes op i sprøjten og bruges med det samme.

Produktet skal undersøges før brug for at kontrollere, at alle faste stoffer er opløst, og at beholderen og proppen er ubeskadigede. Hvis der er resterende faste stoffer, skal hætteglasset destrueres.

Sprøjten og ikke anvendte portioner af injektionsvæsken skal bortskaffes efter brug.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den aftagelige etiket på hætteglassene til sporing af lægemidlet skal klæbes ind i patientens journal for at sikre akkurat registrering af anvendt gadolinium-kontrastmiddel. Den anvendte dosis skal også registreres. Hvis der anvendes elektroniske patientjournaler, skal lægemidlets navn, batchnummer og dosis indtastes i patientens journal.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Guerbet

15, rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Fyldt injektionssprøjte

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

Hætteglas

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 23. juli 2007
Dato for seneste fornyelse: 15 juni 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om Optimark findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de lægemiddelovervågningsaktiviteter, som er beskrevet i lægemiddelovervågningsplanen (ifølge aftalen i RMP, modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til mennesker skal den opdaterede RMP fremsendes samtidig med den næste periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal der fremsendes en opdateret RMP

- når der modtages nye oplysninger, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, lægemiddelovervågningsplan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering)
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før produktet markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udlevere et eksemplar af produktresumet til alle potentielt ordinerende læger sammen med et følgebrev, som understreger sikkerhedsinformationen i pkt. 4.3 og 4.4. Teksten skal godkendes af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) og skal også indeholde følgende nøglepunkt:

- Optimark bør ikke anvendes til børn under 2 år, idet sikkerhed og virkning samt betydningen af en umoden nyrefunktion ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Optimark er blevet undersøgt hos børn i alderen 2 år og derover med en sikkerhedsprofil, der svarer til profilen hos den voksne population.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme afslutte følgende foranstaltninger/tiltag:

Beskrivelse	Dato
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende årlige kumulerede oversigter over tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF).	Hvert år til juli, indtil resultaterne af studiet i knogler er blevet indsendt.
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre et studie, der evaluerer potentialet for langvarig akkumulering af gadolinium i knogler, baseret på en protokol godkendt af CHMP.	Endelig studierapport: Juni 2018

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Tekst til den ydre emballage for 10 ml, 15 ml, 20 ml and 30 ml fyldte injektionssprøjter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Gadoversetamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

10 ml (1, 10 sprøjter)

15 ml (1, 10 sprøjter)

20 ml (1, 10 sprøjter)

30 ml (1, 10 sprøjter)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontrastmiddel til magnetisk resonansbilleddannelse

Til registrering: klæb den aftagelige etiket til sporing af lægemidlet ind i patientjournalen. Ved elektroniske journaler: indtast lægemidlets navn, batchnummer og dosis.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kun til engangsbrug. Kassér al ubrugt opløsning efter første anvendelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/398/007 (1 x 10 ml)

EU/1/07/398/008 (10 x 10 ml)

EU/1/07/398/009 (1 x 15 ml)

EU/1/07/398/010 (10 x 15 ml)

EU/1/07/398/011 (1 x 20 ml)

EU/1/07/398/012 (10 x 20 ml)

EU/1/07/398/013 (1 x 30 ml)

EU/1/07/398/014 (10 x 30 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Tekst til den indre emballage for 15 ml, 20 ml and 30 ml fyldte injektionssprøjter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Gadoversetamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

15 ml
20 ml
30 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Denne selvklæbende etiket skal klæbes ind i patientjournalen.
Ved elektroniske journaler: indtast lægemidlets navn, batchnummer og dosis.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kun til engangsbrug. Kassér al ubrugt opløsning efter første anvendelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/398/007 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/008 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/009 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/010 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/011 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/012 (10 x 20 ml)
EU/1/07/398/013 (1 x 30 ml)
EU/1/07/398/014 (10 x 30 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Tekst til den ydre emballage for 10 ml fyldte injektionssprøjter****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Gadoversetamid
I.v. brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Tekst til den ydre emballage for 10 ml, 15 ml og 20 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Gadoversetamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i hætteglas.

10 ml (1, 10 hætteglas)

15 ml (1, 10 hætteglas)

20 ml (1, 10 hætteglas)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Kontrastmiddel til magnetisk resonansbilleddannelse

Til registrering: klæb den aftagelige etiket til sporing af lægemidlet ind i patientjournalen. Ved elektroniske journaler: indtast lægemidlets navn, batchnummer og dosis.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kun til engangsbrug. Kassér al ubrugt opløsning efter første anvendelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/398/001 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/002 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/003 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/004 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/005 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/006 (10 x 20 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Tekst til den ydre emballage for 15 ml and 20 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Gadoversetamid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning, i hætteglas.

15 ml

20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Denne selvklæbende etiket skal klæbes ind i patientjournalen.
Ved elektroniske journaler: indtast lægemidlets navn, batchnummer og dosis.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kun til engangsbrug. Kassér al ubrugt opløsning efter første anvendelse.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/398/001 (1 x 10 ml)
EU/1/07/398/002 (10 x 10 ml)
EU/1/07/398/003 (1 x 15 ml)
EU/1/07/398/004 (10 x 15 ml)
EU/1/07/398/005 (1 x 20 ml)
EU/1/07/398/006 (10 x 20 ml)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Tekst til den ydre emballage for 10 ml hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas
Gadoversetamid
I.v. brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

10 ml

6. ANDET

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte Gadoversetamid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De/Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De/du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan De/du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Optimark
3. Sådan vil De få Optimark
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Optimark indeholder det aktive stof gadoversetamid. Gadoversetamid anvendes som "kontraststof" ved magnetisk resonans (MR) scanning.

Optimark er kun til diagnostisk brug. Det anvendes til voksne og børn over 2 år, som gennemgår magnetisk resonans (MR) scanning, en form for scanning, hvor der tages billeder af de indre organer. Optimark anvendes til at få en tydeligere scanning hos patienter, som har eller menes at have abnormiteter i hjerne, rygmarv eller lever.

2. Det skal De vide, før De får Optimark

De må ikke få Optimark:

hvis De er allergisk

- over for det aktive stof gadoversetamid eller
- over for et af de øvrige indholdsstoffer i Optimark (angivet i punkt 6), eller
- andre gadolinium-kontrastmidler

De må ikke få Optimark

- hvis De har svært og/eller akut nedsat nyrefunktion, eller
- hvis De snart skal have eller har gennemgået en levertransplantation. Hos disse patienter er brugen af Optimark blevet forbundet med en sygdom ved navn nefrogen systemisk fibrose (NSF). NSF er en sygdom, som medfører fortykkelse af huden og bindevævet. NSF kan medføre nedsat bevægelighed i leddene, muskelsvaghed eller kan påvirke den normale funktion af de indre organer, hvilket kan være livstruende.
- Optimark må ikke anvendes til nyfødte under 4 uger.

Før De får Optimark, skal De have taget en blodprøve for at kontrollere, hvor godt Deres nyrer fungerer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Optimark, hvis:

- De lider af allergi (f.eks. over for: lægemidler, skaldyr, høfeber, nældefeber) eller astma
- De har haft reaktioner på tidligere indsprøjtninger af kontrastmidler, herunder tidligere reaktioner på jobbaserede kontrastmidler
- Deres nyrer ikke fungerer korrekt
- De for nyligt har fået, eller forventer snart at få, en levertransplantation
- De føler Dem tørstig, og/eller hvis De kun har fået lidt eller intet at drikke før undersøgelsen
- De tager en speciel form for blodtryksmedicin, dvs. et betablokker-præparat
- De lider af en hjertesygdom
- De lider af epilepsi eller hjernelæsioner
- De er på en saltfattig diæt

Hvis noget af dette er aktuelt for Dem, vil Deres læge beslutte, om den tiltænkte undersøgelse er mulig eller ikke.

Børn og teenagere

Optimark bør ikke anvendes til børn under to år.

Brug af anden medicin sammen med Optimark

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Optimark må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

De må ikke amme i mindst 24 timer efter, De har fået Optimark.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De er ambulant patient og har planlagt at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, skal De tage hensyn til, at der kan opstå svimmelhed, efter at De har gennemgået en procedure, der omfattede indsprøjtning af Optimark. Det kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Optimark indeholder natrium

I doser på op til 17 ml indeholder denne medicin mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

10 ml injektionssprøjte og 15 ml injektionssprøjte indeholder mindre end 1 mmol natrium, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Højere doser indeholder 1 mmol natrium eller derover, hvilket der skal tages hensyn til, hvis De eller Deres barn er på natrium- eller saltfattig diæt.

20 ml injektionsvæske indeholder 28,75 mg natrium.

30 ml injektionsvæske indeholder 43,13 mg natrium.

3. Sådan vil De få Optimark

Diagnostiske procedurer, som omfatter anvendelse af kontrastmidler, skal gennemføres under overvågning af en læge med den fornødne uddannelse i og et solidt kendskab til den procedure, der skal gennemføres.

Den sædvanlige dosis

Den sædvanlige dosis er 0,2 ml/kg kropsvægt og er den samme til voksne og til børn over 2 år. Det svarer til 14 ml til en person på 70 kg, og dette volumen vil blive indsprøjtet i løbet af cirka 7-14 sekunder i en blodåre, normalt en blodåre i armen. Efter indsprøjtningen injiceres natriumchloridinjektionsvæske for at sikre, at der ikke efterlades kontrastmiddel i kanylen eller i den slange, der anvendes i forbindelse med indsprøjtningen. Hos voksne kan der gives en ekstra dosis inden for 30 minutter efter den første indsprøjtning. I forbindelse med visse abnormiteter i hjernen kan det være nødvendigt at injicere Optimark i tre gange den normale dosis på en gang hos voksne. Lægen vil beslutte, hvor meget Optimark, der kræves til undersøgelsen. De skal omgående fortælle lægen eller sygeplejersken/teknikeren det, hvis De føler smerter omkring det område, hvor kanylen er placeret.

Dosering i specielle patientgrupper

Hos patienter med moderate nyreproblemer, bør mere end én dosis ikke anvendes under en scanning. Injektioner med Optimark bør ikke gentages, medmindre intervallet mellem injektionerne er mindst 7 dage.

Det er ikke nødvendigt at justere Deres dosis, hvis De er 65 år eller derover, men De vil få taget en blodprøve for at kontrollere, hvor godt Deres nyrer fungerer.

Hvis De har fået for meget Optimark

Hvis der er blevet indsprøjtet for meget Optimark, vil det sandsynligvis ikke gøre nogen skade, idet meget højere doser ikke har medført nogen problemer hos andre mennesker, som fik præparatet. Hvis Deres nyrer fungerer normalt, får De sandsynligvis ingen problemer. Optimark kan fjernes med dialyse. Hvis De mener, at De har fået indsprøjtet for meget Optimark, skal De omgående fortælle det til lægen eller sygeplejersken/teknikeren.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger, der er set efter anvendelse af Optimark, er bivirkninger i nervesystemet efterfulgt af generelle bivirkninger, lidelser i mave-tarmkanalen/hudlidelser.

De skal omgående informere lægen eller sygeplejersken/teknikeren om følgende symptomer og få omgående behandling, da de kan være eller blive meget alvorlige:

Bivirkninger, som påvirker hjertet (besvimelse, ekstra hjerteslag, brystmerter) eller luftvejene (kortåndethed, ”sammensnøring” af luftvejene, hævelse eller ”sammensnøring” af halsen, kløende eller rindende næse, nysen).

De fleste bivirkninger, der er set efter anvendelse af Optimark, er forbigående og af let til moderat intensitet. En mærkelig smag i munden, hedsure, hovedpine og svimmelhed er de almindeligste bivirkninger.

Bivirkningerne er beskrevet mere detaljeret nedenunder.

Nedenstående hyppigheder og symptomer er baseret på kliniske studier og erfaringen med anvendelse af Optimark, efter at det kom på markedet:

Hyppighed	Bivirkninger
Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)	Hovedpine, mærkelig smag i munden, hedeture
Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)	allergisk/overfølsomhedsreaktion, svimmelhed, snurrende fornemmelse, følelseløshed, nedsat lugtesans, rød og varm hud, tilstoppet næse, ondt i halsen, kvalme, diarré, kløe, udslæt, ubehag i brystet, smerter i brystet, følelse af kulde, herunder kuldefølelse i arme og ben, reaktioner på administrationsstedet, ændring af calciumniveauet i blodet
Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)	Nedsat appetit, angstfølelse, søvnforstyrrelser, døsigthed, brændende følelse, følelse af bevægelse eller snurren rundt, ringen for ørerne, rødmen på øjenlågene, øjensmerter, uklart syn, blodskudte øjne, bevidsthed om hjerteslag, uregelmæssig puls, ekstra hjerteslag, lavt blodtryk, kortåndethed, hæshed, rindende næse, ”sammensnøring” af halsen, ekstra mundvand, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, nældefeber, koldsved, rødmen, højere mængde af visse stoffer i blodet (kreatinin) som normalt fjernes af nyrerne, blod i urinen, opsvulmet ansigt, svaghed og lignende symptomer såsom træthed og generel følelse af utilpashed, feber, hævelser i lemmerne, kuldegysninger, smerter, følelse af kulde i lemmerne, forhøjet leverenzym, urinalyse unormal, forhøjede mineralværdier i urinen, protein i urinen, forhøjet hjerte- og muskelenzym, nedsat hæmoglobin, følelse af forvirring og desorientering, rysten, krampeanfald, øjenbetændelse, hurtig puls, højt blodtryk, ”sammensnøring” af luftvejene, hævet hals eller strubehoved, ru hals, hoste, kløende næse, nysen, svedtendens
Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)	Hævelser omkring øjnene, unormalt elektrokardiogram (ekg), besvimelse, opkastning
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)	Hærdning af huden, som også kan påvirke bløddele og indre organer (nefrogen systemisk fibrose), utilpashed

Der har været rapporter om nefrogen systemisk fibrose (som forårsager forhærdning af huden, og som også kan påvirke bløddele og indre organer).

Når Optimark blev anvendt til børn på 2 år eller derover, havde børn de samme bivirkninger som voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De/du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på kartonen og på injektionssprøjten efter Exp.

Opbevar sprøjterne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Lægemidlet skal anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid under anvendelse og betingelser før brug brugerens ansvar.

Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Optimark indeholder:

- Aktivt stof: gadoversetamid.
1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.
Hver 10 ml injektionssprøjte indeholder 3.309 mg gadoversetamid.
Hver 15 ml injektionssprøjte indeholder 4.963,5 mg gadoversetamid.
Hver 20 ml injektionssprøjte indeholder 6.618 mg gadoversetamid.
Hver 30 ml injektionssprøjte indeholder 9.927 mg gadoversetamid.
- Øvrige indholdsstoffer: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

Optimark injektionssprøjter indeholder en klar, farveløs til lys gul opløsning. Optimark leveres i fyldte injektionssprøjter fremstillet af polypropylen. Sprøjtens spidsmuffe og stempel er fremstillet af brombutylgummi.

Optimark fyldte injektionssprøjter leveres i følgende pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Guerbet

15, rue des Vanesses

93420 Villepinte

Frankrig

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Fremstiller

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland

Damastown

Mulhuddart, Dublin 15

Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret den:

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Terapeutiske indikationer

Optimark er indiceret til brug ved magnetisk ressonansbilleddannelse (MRI) af centralnervesystemet (CNS) og leveren. Det forbedrer kontrasten og fremmer visualiseringen og bidrager til karakteriseringen af fokale læsioner og abnorme strukturer i CNS og leveren hos voksne patienter og hos børn i alderen 2 år og derover med kendt eller stærkt mistænkt patologi.

Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for gadoversetamid eller over for andre gadoliniumholdige produkter eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Optimark er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade, til
- patienter, som har gennemgået en levertransplantation, eller til
- patienter i den perioperative levertransplantationsperiode, samt til
- nyfødte under 4 uger.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som ved alle paramagnetiske kontrastmidler kan MRI-billede-kontrastforstærkning med Optimark hæmme visualiseringen af eksisterende læsioner. Visse af disse læsioner kan ses på ikke-kontrastforstærket MRI uden kontrastmiddel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved fortolkning af kontrastforstærkede billeder uden ledsagelse af ikke-kontrastforstærkede MRI. Før undersøgelsen skal det sikres, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.

Overfølsomhed

Allergiske og andre idiosynkratiske reaktioner kan også forekomme med gadoversetamid. Disse kan vise sig i form af kardiovaskulære, respiratoriske og hudreaktioner. De fleste af disse reaktioner forekommer inden for en halv time efter administration af kontrastmidlet. Som ved alle andre kontrastmidler af samme klasse kan der i sjældne tilfælde forekomme senere reaktioner (efter flere timer eller dage). Der er dog ikke indberettet sådanne i de gennemførte kliniske studier.

Hvis der forekommer overfølsomhedsreaktioner, skal administrationen af kontrastmidlet omgående seponeres, og der skal om nødvendigt indledes intravenøs behandling.

Lægeovervågning er nødvendig under undersøgelsen, og det anbefales at anlægge i.v.-adgang (venflon/butterfly). For at muliggøre omgående handling i nødstilfælde skal de nødvendige lægemiddelprodukter (f.eks. epinefrin/adrenalin, theofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Risikoen for overfølsomhedsreaktioner er øget i følgende tilfælde:

- patienter som er disponeret for allergi
- patienter med bronkiel astma. Hos disse patienter er det især risikoen for bronchospasme, der er øget
- patienter med reaktioner på kontrastmidler i anamnesen, herunder tidligere reaktioner på jobbaserede kontrastmidler

Før injektion af kontrastmidlet skal patienterne spørges, om de har nogen allergi (f.eks. over for skaldyr eller lægemiddelprodukter, høfeber, urticaria), om de er overfølsomme over for kontrastmidler, og om de har bronkiel astma. Forudgående medicinering med antihistaminer og/eller glucocorticoider kan overvejes.

Patienter, der tager betablokkere

Patienter, som anvender betablokkere, reagerer ikke nødvendigvis på de beta-agonister, der normalt benyttes til behandling af overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med kardiovaskulær sygdom

I denne patientgruppe kan overfølsomhedsreaktionerne være alvorlige. Specielt hos patienter med alvorlige hjertesygdomme (f.eks. alvorlig hjerteinsufficiens, koronararteriesygdom) kan de kardiovaskulære reaktioner forværres. Dette var dog ikke evident ud fra kliniske studier med Optimark.

Lidelser i centralnervesystemet

Sandsynligheden for krampeanfald under undersøgelsen er muligvis højere hos patienter, der lider af epilepsi eller hjernelæsioner. Det er nødvendigt at tage forholdsregler ved undersøgelse af disse patienter (f.eks. monitorering af patienten). Nødvendigt udstyr og lægemidler, som er nødvendige til hurtig behandling af mulige krampeanfald, skal være tilgængelige.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Alle patienter bør screenes for nedsat nyrefunktion ved at rekvirere laboratorieanalyser, før Optimark indgives.

Der er indberettet nefrogen systemisk fibrose (NSF) i forbindelse med anvendelse af Optimark og visse gadolinium-holdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade. Optimark er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. Kontraindikationer). Patienter, som har eller skal have levertransplantation, er særligt udsatte, da incidensen af akut nyresvigt er stor i denne gruppe. Derfor må Optimark ikke anvendes til patienter, som har fået eller skal have foretaget en levertransplantation samt til nyfødte. Risikoen for at udvikle NSF hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) er ukendt, derfor bør Optimark kun anvendes efter en grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Gadoversetamide er dialyserbart. Hæmodialyse kort tid efter administration af Optimark kan være en nyttig måde at fjerne Optimark fra kroppen. Der findes ingen beviser, der understøtter påbegyndelse af hæmodialyse til forebyggelse eller behandling af NSF hos patienter, som ikke allerede er i hæmodialyse.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* er der opstået akut dialysekrævende nyreskade med anvendelsen af Optimark. Risikoen for akut nyreskade kan stige med en øget dosis kontrastmiddel. Den lavest mulige dosis for tilstrækkelig billedannelse skal administreres.

Børn og unge

- Optimark må ikke administreres med en autoinjektor. Den nødvendige dosis skal administreres manuelt til børn i alderen 2 til 11 år for at undgå utilsigtet overdosering.

Nyfødte og spædbørn

Optimark bør ikke bruges til børn under 10 år, da der ikke foreligger studier om sikkerhed og effekt for denne aldersgruppe.

Ældre

Da clearance af gadoversetamid i nyrene kan være nedsat hos ældre, er der især vigtigt at screene patienter i alderen 65 år og derover for forstyrrelser af nyrefunktionen.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis op til 17 ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

10 ml injektionssprøjte og 15 ml injektionssprøjte indeholder mindre end 1 mmol natrium, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Højere doser indeholder 1 mmol natrium eller derover, hvilket der skal tages hensyn til hos patienter på natrium- eller saltfattig diæt.

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

30 ml opløsning indeholder 43,13 mg natrium.

Serumjern og zink

Der skal udvises forsigtighed, idet forbigående fald i serum-jern og -zinkparametre er observeret ved kliniske studier. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af gadoversetamid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Optimark

bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af gadoversetamid.

Amning

Det er ukendt, om gadoversetamid udskilles i human mælk. Data for udskillelse af gadoversetamid i mælk hos dyr er utilstrækkelige. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre i mindst 24 timer efter indgivelse af Optimark.

Fertilitet

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført kliniske fertilitetsstudier.

Dosering og administration

Optimark må kun administreres af læger med erfaring inden for klinisk MRI-praksis. For at kunne handle øjeblikkeligt i nødstilfælde skal de nødvendige lægemidler (f.eks. adrenalin (epinephrin), theophyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Dosering

Præparatet skal administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion ved en dosis på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) legemsvægt. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. MR-billeddannelsen skal gennemføres inden for 1 time fra indgivelse af kontrastmidlet.

Gentagen dosis

Ved kranial MRI, hvor der stadig foreligger stærk klinisk mistanke om en læsion efter der er foretaget en kontrastforstærket MRI med en enkelt dosis kontrastmiddel, eller hvor mere nøjagtig information om antal, størrelse eller omfang af læsioner kan påvirke behandlingen af patienten, kan der hos personer med normal nyrefunktion administreres en ekstra bolusinjektion på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) inden for 30 minutter fra den første injektion, da dette kan forbedre det diagnostiske udbytte af undersøgelsen. Sikkerheden ved gentagne doser kendes ikke hos børn og unge (i alderen 2 år og derover), hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos ældre. Dosis bør ikke gentages hos disse populationer.

Begrænsede data fra andre gadolinium-kontrastmidler tyder på, at foretagelsen af en MR-undersøgelse med injektion af 300 mikromol/kg legemsvægt Optimark muligvis kan føre til større diagnostisk sikkerhed med hensyn til udelukkelse af yderligere kranielle metastaser hos en patient med en kendt solitær, resektabel metastase.

Pædiatrisk population

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos børn over 2 år.

Optimark er kontraindiceret til nyfødte op til 4 ugers alderen (se pkt. 4.3). Optimark bør ikke anvendes til børn under 2 år, idet sikkerhed og virkning samt betydningen af umoden nyrefunktion ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Ældre (i alderen 65 år og derover)

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. Der bør udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Optimark er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akut nyreskade, samt til patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og patienter i den perioperative levertransplantationsperiode. Optimark bør kun anvendes efter grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($GFR 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og ved en dosis, som ikke overstiger 100 mikromol/kg legemsvægt (se pkt. 4.4). Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. Grundet manglende information om gentagne indgivelser bør injektioner med Optimark ikke gentages, medmindre intervallet mellem injektionerne er mindst 7 dage.

Administration

Optimark administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel, skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det anbefales at anlægge i.v.-adgang (venflon/butterfly), se pkt. 4.4. Optimark må ikke administreres med en autoinjektor til børn i alderen 2 til 11 år (se pkt. 4.4).

Forsigtighedsregler, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Beholderen og opløsningen skal inspiceres inden brug.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

Gadoversetamid har vist sig at forårsage interferens i måling af serumcalcium ved brug af den ortho-cresolftalein complexon (OCP) colorimetriske metode. Administration af gadoversetamid medfører dog ikke noget ægte fald i serum-calcium. Ved tilstedeværelse af gadoversetamid skaber OCP-teknikken en fejlagtigt lav værdi for plasma-calcium. Størrelsen af den værdi der opnås ved brug af denne målingsmetode er proportional med koncentrationen af gadoversetamid i blodet, og hos patienter med normal nyre-clearance opnås der nøjagtige værdier cirka 90 minutter efter injektionen. Hos patienter med nedsat nyrefunktion vil clearance af gadoversetamid være forsinket, og interferens i måling af calcium ved brug af OCP vil være forlænget. Gadoversetamid påvirker ikke andre målemetoder for serum-calcium, så som arsenazo III colorimetrisk metode, atomisk absorptionspektroskopi og induktivt koblet plasma-massespektroskopi.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

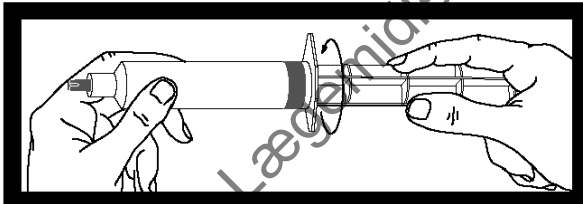
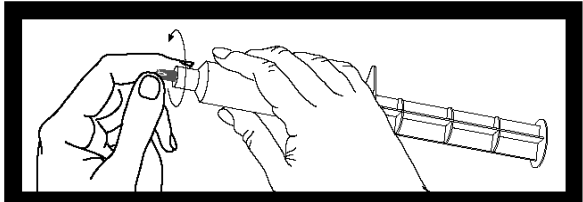
Optimark er udelukkende beregnet til engangsbrug. Eventuelle ikke anvendte portioner skal destrueres.

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, eller indeholder partikler. Hvis der anvendes udstyr til flergangsbrug, skal der udvises stor omhu for at hindre restkontamination med spor af rengøringsmidler.

Fyldte injektionssprøjter.

Samling og eftersyn

Efterse sprøjten for tegn på lækage. Hvis der forekommer tegn på lækage, må produktet ikke bruges.

	Når stempelstangen er skruet ind i sprøjtestemplet, er det vigtigt at dreje stempelstangen en ekstra ½ omgang , så det grå stempel kan dreje frit.
	Inden sprøjten bruges, drejes den grå spidsmuffe af og kasseres. Sprøjten er nu egnet til fastgørelse af kanyler eller infusionslangeudstyr.

Sprøjten og ikke anvendte portioner af injektionsvæsken skal bortskaffes efter brug.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den aftagelige etiket på den fyldte injektionssprøjte til sporing af lægemidlet skal klæbes ind i patientens journal for at sikre akkurat registrering af anvendt gadolinium-kontrastmiddel. Den anvendte dosis skal også registreres.

Hvis der anvendes elektroniske patientjournaler, skal lægemidlets navn, batchnummer og dosis indtastes i patientens journal.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Optimark 500 mikromol/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas Gadoversetamid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. De/Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, De/du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan De/du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De får Optimark
3. Sådan vil De få Optimark
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

1. Virkning og anvendelse

Optimark indeholder det aktive stof gadoversetamid. Gadoversetamid anvendes som "kontraststof" ved magnetisk resonans (MR) scanning.

Optimark er kun til diagnostisk brug. Det anvendes til voksne og børn over 2 år, som gennemgår magnetisk resonans (MR) scanning, en form for scanning, hvor der tages billeder af de indre organer. Optimark anvendes til at få en tydeligere scanning hos patienter, som har eller menes at have abnormiteter i hjerne, rygmarv eller lever.

2. Det skal De vide, før De får Optimark

De må ikke få Optimark:

hvis De er allergisk

- over for det aktive stof gadoversetamid eller
- over for et af de øvrige indholdsstoffer i Optimark (angivet i punkt 6), eller
- andre gadolinium-kontrastmidler

De må ikke få Optimark

- hvis De har svært og/eller akut nedsat nyrefunktion, eller
- hvis De snart skal have eller har gennemgået en levertransplantation. Hos disse patienter er brugen af Optimark blevet forbundet med en sygdom ved navn nefrogen systemisk fibrose (NSF). NSF er en sygdom, som medfører fortykkelse af huden og bindevævet. NSF kan medføre nedsat bevægelighed i leddene, muskelsvaghed eller kan påvirke den normale funktion af de indre organer, hvilket kan være livstruende.
- Optimark må ikke anvendes til nyfødte under 4 uger.

Før De får Optimark, skal De have taget en blodprøve for at kontrollere, hvor godt Deres nyrer fungerer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før De får Optimark, hvis:

- De lider af allergi (f.eks. over for lægemidler, skaldyr, høfeber, nældefeber) eller astma
- De har haft reaktioner på tidligere indsprøjtninger af kontrastmidler, herunder tidligere reaktioner på jobbaserede kontrastmidler
- Deres nyrer ikke fungerer korrekt
- De for nyligt har fået, eller forventer snart at få, en levertransplantation
- De føler Dem tørstig, og/eller hvis De kun har fået lidt eller intet at drikke før undersøgelsen
- De tager en speciel form for blodtryksmedicin, dvs. et betablokker-præparat
- De lider af en hjertesygdom
- De lider af epilepsi eller hjernelæsioner
- De er på en saltfattig diæt

Hvis noget af dette er aktuelt for Dem, vil Deres læge beslutte, om den tiltænkte undersøgelse er mulig eller ikke.

Børn og teenagere

Optimark bør ikke anvendes til børn under to år.

Brug af anden medicin sammen med Optimark

Fortæl altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Optimark må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er strengt nødvendigt.

De må ikke amme i mindst 24 timer efter, De har fået Optimark.

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge til råds, før De får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De er ambulant patient og har planlagt at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner, skal De tage hensyn til, at der kan opstå svimmelhed, efter at De har gennemgået en procedure, der omfattede indsprøjtning af Optimark. Det kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Optimark indeholder natrium

I doser på op til 17 ml indeholder denne medicin mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

10 ml hætteglas og 15 ml hætteglas indeholder mindre end 1 mmol natrium, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Højere doser indeholder 1 mmol natrium eller derover, hvilket der skal tages hensyn til, hvis De eller Deres barn er på natrium- eller saltfattig diæt.

20 ml injektionsvæske indeholder 28,75 mg natrium.

3. Sådan vil De få Optimark

Diagnostiske procedurer, som omfatter anvendelse af kontrastmidler, skal gennemføres under overvågning af en læge med den fornødne uddannelse i og et solidt kendskab til den procedure, der skal gennemføres.

Den sædvanlige dosis

Den sædvanlige dosis er 0,2 ml/kg kropsvægt og er den samme til voksne og til børn over 2 år. Det svarer til 14 ml til en person på 70 kg, og dette volumen vil blive indsprøjtet i løbet af cirka 7-14 sekunder i en blodåre, normalt en blodåre i armen. Efter indsprøjtningen injiceres natriumchloridinjektionsvæske for at sikre, at der ikke efterlades kontrastmiddel i kanylen eller i den slange, der anvendes i forbindelse med indsprøjtningen. Hos voksne kan der gives en ekstra dosis inden for 30 minutter efter den første indsprøjtning. I forbindelse med visse abnormiteter i hjernen kan det være nødvendigt at injicere Optimark i tre gange den normale dosis på en gang hos voksne. Lægen vil beslutte, hvor meget Optimark, der kræves til undersøgelsen. De skal omgående fortælle lægen eller sygeplejersken/teknikeren det, hvis De føler smerter omkring det område, hvor kanylen er placeret.

Dosering i specielle patientgrupper

Hos patienter med moderate nyreproblemer, bør mere end én dosis ikke anvendes under en scanning. Injektioner med Optimark bør ikke gentages, medmindre intervallet mellem injektionerne er mindst 7 dage.

Det er ikke nødvendigt at justere Deres dosis, hvis De er 65 år eller derover, men De vil få taget en blodprøve for at kontrollere, hvor godt Deres nyrer fungerer.

Hvis De har fået for meget Optimark

Hvis der er blevet indsprøjtet for meget Optimark, vil det sandsynligvis ikke gøre nogen skade, idet meget højere doser ikke har medført nogen problemer hos andre mennesker, som fik præparatet. Hvis Deres nyrer fungerer normalt, får de sandsynligvis ingen problemer. Optimark kan fjernes med dialyse. Hvis De mener, at De har fået indsprøjtet for meget Optimark, skal De omgående fortælle det til lægen eller sygeplejersken/teknikeren.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De fleste bivirkninger, der er set efter anvendelse af Optimark, er bivirkninger i nervesystemet efterfulgt af generelle bivirkninger, lidelser i mave-tarmkanalen/hudlidelser.

De skal omgående informere lægen eller sygeplejersken/teknikeren om følgende symptomer og få omgående behandling, da de kan være eller blive meget alvorlige:

Bivirkninger, som påvirker hjertet (besvimelse, ekstra hjerteslag, brystmerter) eller luftvejene (kortåndethed, ”sammensnøring” af luftvejene, hævelse eller ”sammensnøring” af halsen, kløende eller rindende næse, nysen).

De fleste bivirkninger, der er set efter anvendelse af Optimark, er forbigående og af let til moderat intensitet. En mærkelig smag i munden, hedsure, hovedpine og svimmelhed er de almindeligste bivirkninger.

Bivirkningerne er beskrevet mere detaljeret nedenunder.

Nedenstående hyppigheder og symptomer er baseret på kliniske studier og erfaringen med anvendelse af Optimark, efter at det kom på markedet:

Hyppighed	Bivirkninger
Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)	Hovedpine, mærkelig smag i munden, hedeture
Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)	allergisk/overfølsomhedsreaktion, svimmelhed, snurrende fornemmelse, følelseløshed, nedsat lugtesans, rød og varm hud, tilstoppet næse, ondt i halsen, kvalme, diarré, kløe, udslæt, ubehag i brystet, smerter i brystet, følelse af kulde, herunder kuldefølelse i arme og ben, reaktioner på administrationsstedet, ændring af calciumniveauet i blodet
Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 personer)	Nedsat appetit, angstfølelse, søvnforstyrrelser, døsigthed, brændende følelse, følelse af bevægelse eller snurren rundt, ringen for ørerne, rødmen på øjenlågene, øjensmerter, uklart syn, blodskudte øjne, bevidsthed om hjerteslag, uregelmæssig puls, ekstra hjerteslag, lavt blodtryk, kortåndethed, hæshed, rindende næse, ”sammensnøring” af halsen, ekstra mundvand, mavesmerter, forstoppelse, mundtørhed, nældefeber, koldsved, rødmen, højere mængde af visse stoffer i blodet (kreatinin) som normalt fjernes af nyrerne, blod i urinen, opsvulmet ansigt, svaghed og lignende symptomer såsom træthed og generel følelse af utilpashed, feber, hævelser i lemmerne, kuldegysninger, smerter, følelse af kulde i lemmerne, forhøjet leverenzym, urinanalyse unormal, forhøjede mineralværdier i urinen, protein i urinen, forhøjet hjerte- og muskelenzym, nedsat hæmoglobin, følelse af forvirring og desorientering, rysten, krampeanfald, øjenbetændelse, hurtig puls, højt blodtryk, ”sammensnøring” af luftvejene, hævet hals eller strubehoved, ru hals, hoste, kløende næse, nysen, svedtendens
Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)	Hævelser omkring øjnene, unormalt elektrokardiogram (ekg), besvimelse, opkastning
Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)	Hærdning af huden, som også kan påvirke bløddele og indre organer (nefrogen systemisk fibrose), utilpashed

Der har været rapporter om nefrogen systemisk fibrose (som forårsager forhærdning af huden, og som også kan påvirke bløddele og indre organer).

Når Optimark blev anvendt til børn på 2 år eller derover, havde børn de samme bivirkninger som voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De/du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på kartonen og på hætteglasset efter Exp. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Lægemidlet skal anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid under anvendelse og betingelser før brug brugerens ansvar.

Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er misfarvet eller indeholder partikler.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Optimark indeholder:

- Aktivt stof: gadoversetamid.
1 ml indeholder 330,9 mg gadoversetamid svarende til 500 mikromol.
Hvert 10 ml hætteglas indeholder 2209 mg gadoversetamid.
Hvert 15 ml hætteglas indeholder 4963,5 mg gadoversetamid.
- Hvert 20 ml hætteglas indeholder 6618 mg gadoversetamid. Øvrige indholdsstoffer: versetamid, calciumhydroxid, calciumchloriddihydrat, natriumhydroxid og/eller saltsyre, vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningstørrelser

Optimark hætteglas indeholder en klar, farveløs til lys gul opløsning.

Optimark leveres i hætteglas forsynet med brombutylgummipropper og aluminium hætter.

Optimark hætteglas leveres i følgende pakningsstørrelser:

1 x 10 ml 10 x 10 ml

1 x 15 ml 10 x 15 ml

1 x 20 ml 10 x 20 ml

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
Frankrig

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal De henvende Dem til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Fremstiller

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irland

Denne indlægsseddel blev senest ændret den:

Andre informationskilder

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedanstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Terapeutiske indikationer

Optimark er indiceret til brug ved magnetisk ressonansbilleddannelse (MRI) af centralnervesystemet (CNS) og leveren. Det forbedrer kontrasten og fremmer visualiseringen og bidrager til

karakteriseringen af fokale læsioner og abnorme strukturer i CNS og leveren hos voksne patienter og hos børn i alderen 2 år og derover med kendt eller stærkt mistænkt patologi.

Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for gadoversetamid eller over for andre gadoliniumholdige produkter, eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Optimark er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade, til
- patienter, som har gennemgået en levertransplantation, eller til
- patienter i den perioperative levertransplantationsperiode, samt til
- nyfødte under 4 uger.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Som ved alle paramagnetiske kontrastmidler kan MRI-billede-kontrastforstærkning med Optimark hæmme visualiseringen af eksisterende læsioner. Visse af disse læsioner kan ses på ikke-kontrastforstærket MRI uden kontrastmiddel. Der skal derfor udvises forsigtighed ved fortolkning af kontrastforstærkede billeder uden ledsagelse af ikke-kontrastforstærket MRI. Før undersøgelsen skal det sikres, at patienten er tilstrækkeligt hydreret.

Overfølsomhed

Allergiske og andre idiosynkratiske reaktioner kan også forekomme med gadoversetamid. Allergiske og andre individuelle reaktioner kan forekomme ved alle kontrastmidler til intravenøs anvendelse, herunder også gadoversetamid. Disse kan vise sig i form af kardiovaskulære, respiratoriske og hudreaktioner. De fleste af disse reaktioner forekommer inden for en halv time efter administration af kontrastmidlet. Som ved alle andre kontrastmidler af samme klasse kan der i sjældne tilfælde forekomme senere reaktioner (efter flere timer eller dage). Der er dog ikke indberettet sådanne i de gennemførte kliniske studier.

Hvis der forekommer overfølsomhedsreaktioner, skal administrationen af kontrastmidlet omgående seponeres, og der skal om nødvendigt indledes intravenøs behandling.

Lægeovervågning er nødvendig under undersøgelsen, og det anbefales at anlægge i.v.-adgang (venflon/butterfly) et fleksibelt kateter à demeure. For at muliggøre omgående handling i nødstilfælde skal de nødvendige lægemiddelprodukter (f.eks. epinefrin/adrenalin, theofyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropiner), endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Risikoen for overfølsomhedsreaktioner er øget i følgende tilfælde:

- patienter som er disponeret for allergi
- patienter med bronkiel astma. Hos disse patienter er det især risikoen for bronchospasme, der er øget
- patienter med reaktioner på kontrastmidler i anamnesen, herunder tidligere reaktioner på jobbaserede kontrastmidler

Før injektion af kontrastmidlet skal patienterne spørges, om de har nogen allergi (f.eks. allergier over for skaldyr eller lægemiddelprodukter, høfeber, urticaria), om de er overfølsomme over for kontrastmidler, og om de har bronkiel astma. Forudgående medicinering med antihistaminer og/eller glucocorticoider kan overvejes.

Patienter, der tager betablokkere

Patienter, som anvender betablokkere, reagerer ikke nødvendigvis på de beta-agonister, der normalt benyttes til behandling af overfølsomhedsreaktioner.

Patienter med kardiovaskulær sygdom

I denne patientgruppe kan overfølsomhedsreaktionerne være alvorlige. Specielt hos patienter med alvorlige hjertesygdomme (f.eks. alvorlig hjerteinsufficiens, koronararteriesygdom) kan de kardiovaskulære reaktioner forværres. Dette var dog ikke evident ud fra kliniske studier med Optimark.

Lidelser i centralnervesystemet

Sandsynligheden for krampeanfald under undersøgelsen er muligvis højere hos patienter, der lider af epilepsi eller hjernelæsioner. Det er nødvendigt at tage forholdsregler ved undersøgelse af disse

patienter (f.eks. monitorering af patienten). Nødvendigt udstyr og lægemidler, som er nødvendige til hurtig behandling af mulige krampeanfald, skal være tilgængelige.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Alle patienter bør screenes for nedsat nyrefunktion ved at rekvirere laboratorieanalyser, før Optimark indgives.

Der er indberettet nefrogen systemisk fibrose (NSF) i forbindelse med anvendelse af Optimark og visse gadolinium-holdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk alvorligt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) og/eller akut nyreskade. Optimark er kontraindiceret hos disse patienter (se pkt. Kontraindikationer). Patienter, som har eller skal have levertransplantation, er særligt udsatte, da incidensen af akut nyresvigt er stor i denne gruppe. Derfor må Optimark ikke anvendes til patienter, som har fået eller skal have foretaget en levertransplantation samt til nyfødte. Risikoen for at udvikle NSF hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²) er ukendt, derfor bør Optimark kun anvendes efter en grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion.

Gadoversetamide er dialyserbart. Hæmodialyse kort tid efter administration af Optimark kan være en nyttig måde at fjerne Optimark fra kroppen. Der findes ingen beviser, der understøtter påbegyndelse af hæmodialyse til forebyggelse eller behandling af NSF hos patienter, som ikke allerede er i hæmodialyse.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion ved *baseline* er der opstået akut dialysekrævende nyreskade med anvendelsen af Optimark. Risikoen for akut nyreskade kan stige med en øget dosis kontrastmiddel. Den lavest mulige dosis for tilstrækkelig billeddannelse skal administreres.

Børn og unge

- Optimark må ikke administreres med en autoinjektor. Den nødvendige dosis skal administreres manuelt til børn i alderen 2 til 11 år for at undgå utilsigtet overdosering.

Nyfødte og spædbørn

Optimark bør ikke bruges til børn under to år, da der ikke foreligger studier om sikkerhed og effekt for denne aldersgruppe.

Ældre

Da clearance af gadoversetamid i nyrene kan være nedsat hos ældre, er der især vigtigt at screenes patienter i alderen 65 år og derover for forstyrrelser af nyrefunktionen.

Natrium

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis op til 17 ml, dvs. den er i det væsentlige natriumfri. 10 ml hætteglas og 15 ml hætteglas indeholder mindre end 1 mmol natrium, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

Højere doser indeholder 1 mmol natrium eller derover, hvilket der skal tages hensyn til hos patienter på natrium- eller saltfattig diæt.

20 ml opløsning indeholder 28,75 mg natrium.

Serumjern og zink

Der skal udvises forsigtighed, idet forbigående fald i serum-jern og -zinkparametre er observeret ved kliniske studier. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt.

Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af gadoversetamid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Optimark bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver anvendelse af gadoversetamid.

Amning

Det er ukendt, om gadoversetamid udskilles i human mælk. Data for udskillelse af gadoversetamid i mælk hos dyr er utilstrækkelige. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre i mindst 24 timer efter indgivelse af Optimark.

Fertilitet

Prækliniske data viste ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af reproduktionstoksicitet. Der er ikke udført kliniske fertilitetsstudier.

Dosering og administration

Optimark må kun administreres af læger med erfaring inden for klinisk MRI-praksis.

For at kunne handle øjeblikkeligt i nødstilfælde, skal de nødvendige lægemidler (f.eks. adrenalin (epinephrin), theophyllin, antihistaminer, kortikosteroider og atropin), endotrakealtube og ventilator være umiddelbart tilgængelige.

Dosering

Præparatet skal administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion ved en dosis på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) legemsvægt. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. MR-billeddannelsen skal gennemføres inden for 1 time fra indgivelse af kontrastmidlet.

Gentagne doser

Ved kranial MRI, hvor der stadig foreligger stærk klinisk mistanke om en læsion efter der er foretaget en kontrastforstærket MRI med en enkelt dosis kontrastmiddel, eller hvor mere nøjagtig information om antal, størrelse eller omfang af læsioner kan påvirke behandlingen af patienten, kan der hos personer med normal nyrefunktion administreres en ekstra bolusinjektion på 0,2 ml/kg (100 mikromol/kg) inden for 30 minutter fra den første injektion, da dette kan forbedre det diagnostiske udbytte af undersøgelsen.

Sikkerheden ved gentagne doser kendes ikke hos børn og unge (i alderen 2 år og derover), hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos ældre. Dosis bør ikke gentages hos disse populationer.

Begrænsede data fra andre gadolinium-kontrastmidler tyder på, at foretagelsen af en MR-undersøgelse med injektion af 300 mikromol/kg legemsvægt Optimark muligvis kan føre til større diagnostisk sikkerhed med hensyn til udelukkelse af yderligere kraniale metastaser hos en patient med en kendt solitær, resektabel metastase.

Pædiatrisk population

Dosisjustering anses ikke for nødvendig hos børn over 2 år.

Optimark er kontraindiceret til nyfødte op til 4 ugers alderen (se pkt. 4.3). Optimark bør ikke anvendes til børn under 2 år, idet sikkerhed og virkning samt betydningen af umoden nyrefunktion ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Ældre (i alderen 65 år og derover)

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. Der bør udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion

Optimark er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og/eller akut nyreskade, samt til patienter, som har gennemgået en levertransplantation, og patienter i den perioperative levertransplantationsperiode. Optimark bør kun anvendes efter grundig evaluering af risk/benefit hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($GFR 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og ved en dosis, som ikke overstiger 100 mikromol/kg legemsvægt (se pkt. 4.4). Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. Grundet manglende information om gentagne indgivelser bør injektioner med Optimark ikke gentages, medmindre intervallet mellem injektionerne er mindst 7 dage.

Administration

Optimark administreres som en perifer intravenøs bolusinjektion. For at sikre injektion af alt kontrastmiddel, skal injektionen efterfølges af gennemskylning med 5 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det anbefales at anlægge i.v.-adgang (venflon/butterfly), se pkt. 4.4. Optimark må ikke administreres med en autoinjektor til børn i alderen 2 til 11 år (se pkt. 4.4).

Forsigtighedsregler, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
Beholderen og opløsningen skal inspiceres inden brug.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

Gadoversetamid har vist sig at forårsage interferens i måling af serumcalcium ved brug af den ortho-cresolftalein complexon (OCP) colorimetriske metode. Administration af gadoversetamid medfører dog ikke noget ægte fald i serum-calcium. Ved tilstedeværelse af gadoversetamid skaber OCP-teknikken en fejlagtigt lav værdi for plasma-calcium. Størrelsen den værdi der opnås ved brug af denne målingsmetode er proportional med koncentrationen af gadoversetamid i blodet, og hos patienter med normal nyre-clearance opnås der nøjagtige værdier cirka 90 minutter efter injektionen. Hos patienter med nedsat nyrefunktion vil clearance af gadoversetamid være forsinket, og interferens i måling af calcium ved brug af OCP vil være forlænget. Gadoversetamid påvirker ikke andre målemetoder for serum-calcium, så som arsenazo III colorimetrisk metode, atomisk absorptionspektroskopi og induktivt koblet plasma-massespektroskopi.

Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Optimark er udelukkende beregnet til engangsbrug. Eventuelle ikke anvendte portioner skal destrueres.

Optimark skal trækkes op i sprøjten og bruges med det samme.

Opløsningen må ikke anvendes, hvis den er misfarvet, eller indeholder partikler. Hvis der anvendes udstyr til flergangsbrug, skal der udvises stor omhu for at hindre restkontamination med spor af rengøringsmidler.

Produktet skal undersøges før brug for at kontrollere, at alle faststoffer er opløst, og at beholderen og proppen er ubeskadigede. Hvis der er resterende faststoffer, skal hætteglasset destrueres.

Sprøjten og ikke anvendte portioner af opløsningen skal destrueres efter brug.

Ikke anvendt lægemidler samt affald heraf skal destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Den aftagelige etiket på hætteglassene, som kan spores, skal klæbes ind i patientens journal for at sikre akkurat registrering af anvendt gadolinium kontrastmiddel. Den anvendte dosis skal også registreres.

Hvis der anvendes elektroniske patientjournaler, skal lægemidlets navn, batchnummer og dosis indtastes i patientens journal.