

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en seringue préremplie
Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Seringue préremplie

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

Chaque seringue de 10 ml contient 3309 mg de gadoversétamide, correspondant à 5 millimoles.
Chaque seringue de 15 ml contient 4963,5 mg de gadoversétamide, correspondant à 7,5 millimoles.
Chaque seringue de 20 ml contient 6618 mg de gadoversétamide, correspondant à 10 millimoles.
Chaque seringue de 30 ml contient 9927 mg de gadoversétamide, correspondant à 15 millimoles.

Excipient(s) à effet notoire :

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.
30 ml de solution contiennent 43,13 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Flacon

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

Chaque flacon de 10 ml contient 3309 mg de gadoversétamide, correspondant à 5 millimoles.
Chaque flacon de 15 ml contient 4963,5 mg de gadoversétamide, correspondant à 7,5 millimoles.
Chaque flacon de 20 ml contient 6618 mg de gadoversétamide, correspondant à 10 millimoles.

Excipient(s) à effet notoire :

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Seringue préremplie

Solution injectable en seringue préremplie.

Flacon

Solution injectable en flacon.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

pH : 6,0 – 7,5

Osmolalité (37 °C) : 1 000 – 1 200 mOsm/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Optimark est indiqué comme produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC) et du foie. Optimark renforce le contraste, facilite la visualisation et aide à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients adultes et chez les enfants âgés d'au moins deux ans qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Optimark doit être administré exclusivement par un médecin expérimenté dans la pratique de l'IRM clinique.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adrénaline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sonde endotrachéale et respirateur.

Posologie

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique à la dose de 0,2 ml/kg (100 micromoles/kg) de poids corporel. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. L'examen d'imagerie devra être réalisé dans l'heure suivant l'administration du produit de contraste.

Administration répétée

En IRM cérébrale, s'il existe une forte suspicion clinique de lésion non confirmée à l'IRM suite à l'administration d'une dose unique du produit de contraste, ou quand l'obtention d'informations plus précises sur le nombre, la taille ou l'étendue des lésions est susceptible d'influencer la prise en charge ou le traitement du patient, une seconde injection en bolus de 0,2 ml/kg (100 micromoles/kg) pourra être réalisée dans les 30 minutes suivant la première injection, à condition que la fonction rénale du patient soit normale.

L'innocuité d'administrations répétées chez l'enfant (d'au moins 2 ans), l'adolescent, l'insuffisant rénal et le sujet âgé n'a pas été démontrée. Les administrations répétées ne sont pas recommandées dans ces populations.

Les données limitées disponibles pour d'autres agents de contraste à base de gadolinium laissent penser que l'injection d'une triple dose d'Optimark (300 micromoles/kg de poids corporel) permettrait d'exclure avec une certitude accrue, la présence de métastases cérébrales supplémentaires dans le cas d'un patient ayant une métastase isolée résécable connue.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire chez les enfants âgés de plus de 2 ans.

Optimark est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (voir rubrique 4.3). L'utilisation d'Optimark n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans étant donné que la sécurité, l'efficacité et les conséquences sur la fonction rénale n'ont pas été étudiées dans ce groupe d'âge.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire. Il convient toutefois de faire preuve de prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë et chez les patients qui ont subi une transplantation hépatique ou qui se trouvent dans la période péri-opératoire d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.3). Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire 30-59 ml/min/1,73 m²) à une dose ne dépassant pas 100 micromol/kg de poids corporel (voir rubrique 4.4). Lors d'un examen, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose. En raison de l'absence d'informations sur les administrations répétées, les injections d'Optimark ne doivent pas être répétées, sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Mode d'administration

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. La pose d'un cathéter veineux souple est recommandée (voir rubrique 4.4).

Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique chez les enfants âgés de 2 à 11 ans (voir rubrique 4.4).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Avant utilisation, la seringue et la solution doivent être inspectées comme indiqué dans la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au gadoversétamide ou à un autre produit contenant du gadolinium ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'utilisation d'Optimark est contre-indiquée

- chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë,
- chez les patients qui ont subi une transplantation hépatique,
- chez les patients qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique et
- chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tout produit de contraste paramagnétique, le rehaussement du contraste de l'examen IRM par injection de gadoversétamide peut gêner la visualisation de lésions existantes. Certaines de ces lésions peuvent être visibles sur l'IRM sans injection de produit de contraste. Lors de l'interprétation de l'examen avec injection de produit de contraste, il convient d'être vigilant en l'absence d'un examen IRM de référence sans injection de produit de contraste.

Avant l'examen, il conviendra de s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.

Hypersensibilité

Des réactions de type allergique, ainsi que d'autres réactions idiosyncrasiques, peuvent également survenir avec le gadoversétamide, celles-ci pouvant se manifester sous la forme de réactions cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées (voir rubrique 4.8). La plupart de ces réactions apparaissent dans la demi-heure suivant l'administration du produit de contraste. Comme avec les autres produits de contraste de la même classe, des réactions retardées peuvent survenir dans de rares cas, plusieurs heures ou plusieurs jours après l'injection; aucune réaction de ce type n'a cependant été signalée lors des essais cliniques effectués.

En cas de réaction d'hypersensibilité, l'administration du produit de contraste doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire.

L'examen doit se dérouler sous la surveillance d'un médecin et il est recommandé de mettre en place et de garder durant toute la durée de l'examen un cathéter souple intraveineux. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits

médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adréraline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sondes endotrachéales et respirateur.

Les risques de survenue de réactions d'hypersensibilité sont accrus dans les cas suivants :

- prédisposition allergique du patient;
- asthme bronchique (chez ces patients, c'est le risque de bronchospasmes qui est plus particulièrement accru) ;
- antécédents de réactions aux produits de contraste, notamment aux produits de contraste iodés.

Avant l'injection du produit de contraste, on devra demander au patient s'il est allergique (allergie aux fruits de mer ou à des médicaments, rhume des foins, urticaire, par ex.), s'il a déjà présenté une hypersensibilité aux produits de contraste ou s'il a un asthme bronchique. Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de glucocorticoïdes pourra être envisagée.

Patients sous bêtabloquants

Il est à noter que les patients sous bêtabloquants peuvent ne pas répondre aux bêta-agonistes habituellement utilisés pour le traitement des réactions d'hypersensibilité.

Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Chez ces patients, les réactions d'hypersensibilité peuvent être sévères. En particulier, chez les patients atteints de cardiopathies graves (insuffisance cardiaque sévère, coronaropathie, par ex.), les réactions cardiovasculaires peuvent être aggravées. Néanmoins, ceci n'a pas été mis en évidence lors des essais cliniques menés avec Optimark.

Affections du système nerveux central

Chez les patients atteints d'épilepsie ou de lésions cérébrales, les risques de convulsions peuvent être accrus au cours de l'examen. Des précautions doivent être prises lors de l'examen de ces patients (monitorage du patient, par ex.), le matériel et les médicaments nécessaires au traitement rapide d'une éventuelle crise convulsive doivent être tenus à disposition.

Patients présentant une insuffisance rénale

Avant l'administration d'Optimark, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés lors de l'utilisation d'Optimark et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère chronique ou aiguë (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une atteinte rénale aiguë. Optimark est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique 4.3). Les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique sont un groupe à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée chez ces patients. Optimark ne doit donc pas être utilisé chez les patients qui ont eu ou qui vont subir une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.3).

Le risque de développer une FNS chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire 30-59 ml/min/1,73 m²) n'est pas connu ; par conséquent Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée.

Le gadoversétamide est dialysable. Une hémodialyse effectuée peu après l'administration d'Optimark peut être utile pour éliminer Optimark de l'organisme. Rien n'indique que l'hémodialyse puisse être bénéfique en prévention ou en traitement de la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà sous hémodialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au début du traitement, une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse est survenue avec l'utilisation d'Optimark. Le risque d'insuffisance rénale aiguë peut augmenter avec des doses élevées de produit de contraste. Administrer la plus petite dose possible permettant d'obtenir des images correctes.

Enfants et adolescents

Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique. La dose requise doit être injectée manuellement chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans afin d'éviter tout surdosage accidentel.

Nouveau-nés et nourrissons

Optimark ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de deux ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité du produit n'ont pas été étudiées dans cette classe d'âge.

Patients âgés

L'élimination rénale du gadoversétamide pouvant être altérée chez les personnes âgées, il est particulièrement important d'évaluer la fonction rénale des patients âgés de 65 ans et plus.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (jusqu'à 17 ml), c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Les seringues de 10 ml et de 15 ml contiennent moins de 1 mmol de sodium, c.-à-d. qu'elles sont pratiquement « sans sodium ».

Les doses supérieures contiennent 1 mmol de sodium ou plus. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

Seringue préremplie

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

30 ml de solution contiennent 43,13 mg de sodium.

Flacon

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

Fer et zinc sériques

La prudence est de mise, des diminutions passagères des taux de fer et de zinc sériques ayant été observées lors des essais cliniques. On ignore quelle est la signification clinique de ces observations.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

Optimark s'est avéré produire des interférences lors de la mesure du taux de calcium plasmatique par colorimétrie à l'ortho-crésol-phtaléine complexone (OCP). Cependant, l'administration de gadoversétamide ne provoque pas réellement de diminution du taux de calcium plasmatique. En présence de gadoversétamide, la technique de l'OCP donne un taux de calcium plasmatique faussement bas. L'amplitude de cet artéfact de mesure est proportionnelle à la concentration sanguine du gadoversétamide et, si la clairance rénale est normale, des valeurs exactes peuvent être à nouveau obtenues 90 minutes environ après l'injection. Lorsque les fonctions rénales sont altérées, la clairance du gadoversétamide est ralentie et les interférences avec la mesure du calcium par OCP sont prolongées. Le gadoversétamide n'a pas d'incidence sur les autres méthodes de mesure du taux de calcium plasmatique, comme la colorimétrie arsenazo III, la spectroscopie par absorption atomique ou la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadoversétamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ne font apparaître aucune toxicité directe ou indirecte sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Optimark ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie l'utilisation de gadoversétamide.

Allaitement

On ne sait pas si le gadoversétamide est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de gadoversétamide dans le lait animal. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Optimark.

Fécondité

Les données non cliniques issues des études conventionnelles des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude clinique sur la fécondité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Optimark n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients ambulatoires doivent être avertis, en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, que des sensations vertigineuses peuvent, peu fréquemment ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), survenir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La plupart des réactions indésirables observées ont été d'intensité faible à modérée et transitoires. Les réactions indésirables les plus fréquentes ont été la dysgueusie, la sensation de chaleur, les céphalées et les sensations vertigineuses.

La majorité des réactions indésirables signalées lors de l'utilisation de gadoversétamide ont été des réactions au niveau du système nerveux central, suivies par des troubles généraux, des troubles gastro-intestinaux et des réactions au niveau de la peau et du tissu sous-cutané.

Des réactions indésirables graves ont été signalées, notamment des réactions anaphylactiques, des réactions cardiovasculaires et des troubles respiratoires allergiques. Un traitement symptomatique devra être instauré le cas échéant et le matériel d'urgence, ainsi que les médicaments nécessaires, doivent être tenus à disposition au cas où une réaction grave se produirait.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées lors des essais cliniques et lors de la surveillance post-commercialisation du produit. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Ce médicament n'est plus autorisé

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquents (≥1/100, <1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très Rares (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactique			
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Baisse d'appétit		
Affections psychiatriques			Anxiété, trouble du sommeil, confusion et désorientation		
Affections du système nerveux	Céphalées, dysgueusie	Sensations vertigineuses, hypoaesthésie, paraesthésie, parosomie	Tremblements, convulsion, somnolence, sensation de brûlure	Syncope	
Affections oculaires			Érythème de la paupière, douleur oculaire, vision trouble, conjonctivite, hyperémie oculaire		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène, vertiges		
Affections cardiaques			Palpitations, bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré, extrasystoles, tachycardie, arythmie		
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices	Hypotension, hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale, irritation de la gorge	Dyspnée, dysphonie, rhinorrhée, sensation de gorge nouée, bronchospasme, toux, œdème laryngé/pharyngé, pharyngite, rhinite, éternuements		

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquents (≥1/100, <1/10)	Peu fréquents (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rares (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Très Rares (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		Nausées, diarrhées	Hypersécrétion salivaire, douleur abdominale, constipation, sécheresse buccale	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, éruption cutanée	Urticaire, sueurs froides, érythème, hyperhidrose	Œdème péri-orbitaire	Fibrose néphrogénique systémique (FNS)
Affections du rein et des voies urinaires			Hausse de la créatinine sanguine, hématurie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Gêne thoracique, douleur thoracique, sensation de froid (notamment sensation de froid périphérique), réactions au site d'administration	Frissons, douleurs, œdème facial, états asthéniques, notamment asthénie, fatigue et malaise, fièvre, œdème périphérique, sensation de mal-être		
Investigations		Calcémie anormale	Augmentation de l'ALAT, analyses d'urine anormales, taux d'électrolytes urinaires anormal, albumine dans les urines, augmentation des CPK, diminution de l'hémoglobine	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	

Des réactions locales ont été notées au site d'injection, pouvant mener à des réactions de type irritation locale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été signalés avec Optimark (voir rubrique 4.4). Des cas de plaques cutanées associées au gadolinium, avec mise en évidence de corps scléreux à l'histologie, ont été rapportés avec certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients qui ne présentaient pas par ailleurs de symptômes ou de signes de fibrose néphrogénique systémique.

Population pédiatrique

Optimark a été étudié chez des enfants âgés de deux ans et plus, et le profil de sécurité obtenu est équivalent à celui de la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le gadoversétamide a été testé chez l'être humain à des doses allant jusqu'à 700 micromoles/kg (sept fois la dose standard). Aucune conséquence clinique d'un surdosage n'a été signalée. Si les fonctions rénales sont normales, les symptômes de toxicité aiguë sont peu probables. Optimark peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'a pas été établi que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique (IRM), code ATC : V08CA06

Le gadoversétamide est un chélate contenant du gadolinium (doté de propriétés paramagnétiques et à l'origine de l'effet du rehaussement du contraste de l'image IRM) et le ligand versétamide.

Les produits de contraste pour IRM ont pour but de générer des modifications de l'intensité du signal au sein des lésions, facilitant ainsi la reconnaissance de ces dernières par rapport aux structures normales environnantes. L'utilisation d'un produit de contraste peut donc abaisser le seuil de détection et de visualisation de la lésion. Les produits de contraste pour IRM contenant du gadolinium (chélates à base de gadolinium) sont conçus pour agir indirectement sur l'environnement magnétique local en modifiant les temps de relaxation T1 (longitudinale) et T2 (transversale) des protons. A la dose standard de 100 micromoles/kg et dans les séquences pondérées en T1, le raccourcissement du temps de relaxation T1 prédomine, tandis que le raccourcissement du temps de relaxation T2 n'est pas significatif.

Après administration intraveineuse, le gadoversétamide, chélate de gadolinium extracellulaire, s'équilibre rapidement au sein de l'espace/du liquide extracellulaire et est éliminé essentiellement par filtration glomérulaire.

En raison de ces caractéristiques, le respect du délai pour l'acquisition des images après administration du produit de contraste est fondamental dans le cas de l'imagerie hépatique. S'agissant des métastases hépatiques, la différence de signal entre la tumeur et le tissu hépatique environnant est significativement améliorée pendant les 90 premières secondes suivant l'administration d'un produit de contraste à base de gadolinium extracellulaire. Par conséquent, une séquence d'imagerie dynamique doit être lancée 20 secondes après l'injection en bolus du produit de contraste, lorsque le produit se trouve majoritairement dans les artères hépatiques, et ensuite, une autre séquence, 60 secondes après

l'injection, pendant la phase veineuse portale. Les artères hépatiques et le système veineux porte fournissant respectivement 20 % et 80 % environ de l'approvisionnement sanguin dans le foie, les premières images (phase artérielle hépatique) offrent la meilleure mise en évidence des lésions hypervasculaires et les images suivantes dans la phase veineuse portale sont utiles pour les lésions hypovasculaires (les lésions métastatiques sont pour la plupart relativement hypovasculaires et sont donc mieux mises en évidence lors de la phase veineuse portale, où elles se manifestent sous la forme de zones de signal de moindre intensité par rapport au tissu hépatique environnant de signal nettement rehaussé). Si l'acquisition des images est retardée de plus de 3 minutes, la visualisation des lésions hypovasculaires et hypervasculaires peut être diminuée, en raison de la diffusion du produit de contraste vers les espaces interstitiels tant du parenchyme hépatique que de la lésion (métastase, par ex.), mettant la lésion en isosignal avec le parenchyme hépatique sain environnant. Les images après contraste tardives ou à l'équilibre (> 5 minutes après injection) contribuent à la caractérisation des lésions, le produit de contraste pouvant par exemple s'accumuler au centre d'une métastase, dans l'espace interstitiel de la lésion, la lésion affichant ainsi un hypersignal par rapport au foie normal. Ces différences dans les niveaux de rehaussement observés au cours du temps permettent d'établir un diagnostic différentiel reposant sur la caractérisation de la lésion et le niveau de certitude diagnostique.

Le rehaussement du signal des tumeurs cérébrales suite à l'injection d'un produit de contraste contenant du gadolinium (ou d'un agent iodé) dépend de l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE). C'est pourquoi ces agents ont été désignés comme marqueurs pour détecter les localisations présentant une rupture anormale de la BHE. En cas de rupture de la BHE, les molécules de gadoversétamide peuvent diffuser vers le compartiment interstitiel, produisant ainsi l'effet paramagnétique caractéristique de raccourcissement des temps de relaxation T1 et T2. De façon générale, l'utilisation de produit de contraste en IRM, à la dose clinique standard de 100 micromoles/kg, permet d'améliorer significativement le taux de détection des lésions, ainsi que la sensibilité et la précision du diagnostic.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Les caractéristiques pharmacocinétiques du gadoversétamide correspondent à un modèle ouvert à deux compartiments. À la dose de 100 micromoles/kg, la demi-vie moyenne de la phase de distribution chez les sujets normaux, calculée selon la méthode des résidus chez 12 volontaires sains, est de $13,3 \pm 6,8$ min. Le volume moyen de distribution à la dose de 100 micromoles/kg chez les patients ayant une fonction rénale normale (incluant des sujets normaux et des patients atteints d'affections du SNC ou du foie) est de $158,7 \pm 29,0$ à $214,3$ (intervalle de $116,4$ à $295,0$) ml/kg. Ce volume de distribution (environ 10–15 l pour une masse corporelle de 70 kg) est compatible avec un produit médicamenteux se distribuant dans le liquide extracellulaire. Dans aucun des essais cliniques, le niveau de la dose administrée n'a eu d'impact sur le volume de distribution. Le gadoversétamide ne se lie pas aux protéines in vitro.

Élimination

La demi-vie d'élimination à la dose de 100 micromoles/kg s'échelonne de $1,49 \pm 0,15$ h chez les volontaires sains, à $2,11 \pm 0,62$ h chez les patients ayant une fonction rénale normale (incluant des sujets normaux et des patients atteints d'affections du SNC ou du foie).

La clairance plasmatique moyenne du gadoversétamide chez les volontaires sains ($111,0 \pm 14,1$ ml/min/1,73 m² de surface corporelle) ne diffère pas de façon significative de la clairance rénale moyenne. Des résultats similaires sont obtenus chez les sujets normaux et chez les patients atteints de diverses affections du foie, du SNC et des reins, la clairance rénale du gadoversétamide représentant environ 95 % de la clairance plasmatique totale. De tels résultats (rapport entre clairance rénale et clairance plasmatique totale proche de 1) indiquent que le gadoversétamide est éliminé essentiellement par voie rénale.

Aucune différence systématique dans aucun des paramètres cinétiques n'a été notée en fonction de la dose (100 à 700 micromoles/kg). Les caractéristiques cinétiques du gadoversétamide semblent donc être linéaires dans cet intervalle de dose.

Métabolisme

La part importante de la dose retrouvée sous forme de complexe intact dans les urines laisse penser que le gadoversétamide n'est pas métabolisé de façon significative chez l'être humain.

Populations particulières

Influence du sexe :

Des sujets adultes de sexe masculin et féminin ont été recrutés dans les deux études pharmacocinétiques. Aucune différence significative concernant les caractéristiques pharmacocinétiques n'a été relevée en fonction du sexe.

Influence de l'âge :

Après correction en fonction de la masse corporelle, la clairance totale du gadoversétamide est plus élevée dans la classe d'âge de 2 à 11 ans ($143 \pm 27,9$ ml/h/kg) que dans la classe d'âge de 12 à 18 ans ($117 \pm 26,1$ ml/h/kg) et que dans les deux groupes d'âge adulte ($82,1 \pm 16,8$ ml/h/kg entre 19 et 64 ans et $56,5 \pm 9,7$ ml/h/kg chez les sujets de 65 ans ou plus).

La demi-vie d'élimination, dans les classes d'âge de 2 à 11 ans et de 12 à 18 ans ($1,4 \pm 0,3$ et $1,6 \pm 0,3$ h, respectivement), est plus brève que celle observée chez les deux groupes d'âge adulte ($1,9 \pm 0,5$ h entre 19 et 64 ans et $2,5 \pm 0,5$ h chez les sujets de 65 ans et plus). Le nombre de patients âgés chez lesquels les caractéristiques pharmacocinétiques ont été évaluées est limité (plus de 65 ans, $n = 3$).

Influence de la fonction rénale

Les taux plasmatiques du gadoversétamide augmentent linéairement quand la fonction rénale diminue; en cas d'insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du gadoversétamide peut même être divisée par six, avec une augmentation correspondante par un facteur six des paramètres d'exposition ($t_{1/2}$ et ASC). Le gadoversétamide étant administré en dose unique, ceci aura pour effet une exposition plus prolongée et plus importante sur une durée limitée. Cependant, au bout de 72 heures, même chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose est retrouvée en quasi totalité dans les urines. En outre, chez les sujets sains, des doses allant jusqu'à 500 micromoles/kg ont été administrées sans que ne surviennent de problèmes de sécurité d'emploi. Néanmoins, en raison des cas de FNS qui peuvent être associés à l'insuffisance rénale lors de l'utilisation d'autres produits de contraste contenant du gadolinium ou du gadoversétamide, Optimark ne doit pas être utilisé chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë, de toxicité pour les fonctions de reproduction, de tolérance locale, d'antigénicité et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée.

Les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien ont révélé une vacuolisation des cellules tubulaires des reins, avec une forte présomption de la réversibilité de cet effet. Aucune altération fonctionnelle n'a été observée.

L'élimination d'Optimark chez le chien de moins de 3 mois était significativement retardée en raison de l'immatrité de la fonction rénale et a entraîné une exposition systémique à Optimark élevée. L'administration répétée (hebdomadaire) de deux à vingt fois la dose clinique à partir de l'âge d'une semaine jusqu'à maturité a abouti à une minéralisation importante des tissus, ce qui a été à l'origine d'effets localisés tels que dermatite ulcéreuse, insuffisance circulatoire et dysfonctionnement hépatique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Versétamide
Hydroxyde de calcium
Chlorure de calcium dihydraté
Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajustement du pH
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Optimark ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement après ouverture, les durées et conditions de conservation du produit avant son utilisation relèvent alors de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Seringue préremplie

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Flacon

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie

Optimark est fourni dans des seringues préremplies en polypropylène. Le capuchon de l'embout et le piston de la seringue sont fabriqués en élastomère bromobutyle.

Taille des conditionnements :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Flacon

Optimark est fourni dans des flacons en verre borosilicaté incolore (type EP I) hautement résistant. Les flacons sont fermés par des bouchons en élastomère bromobutyle, des opercules en aluminium et des couvercles rabattables en plastique.

Taille des conditionnements :

1 x 10 ml 10 x 10 ml

1 x 15 ml 10 x 15 ml

1 x 20 ml 10 x 20 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Optimark est prévu seulement pour un usage unique; tout reste de solution non utilisée au cours d'un examen devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

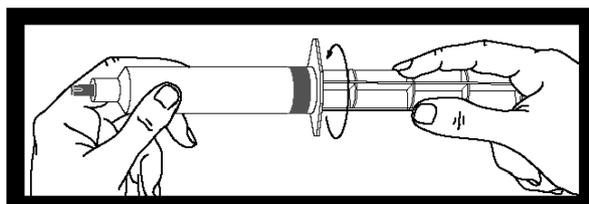
Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes. Si l'on utilise du matériel qui n'est pas à usage unique, veiller scrupuleusement à éviter toute contamination par des traces résiduelles de produits de nettoyage.

Seringue préremplie

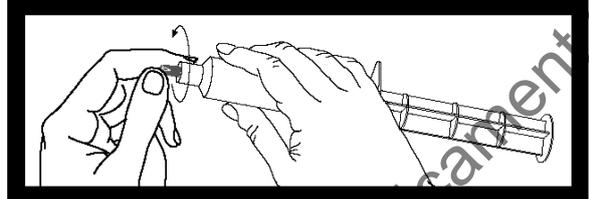
Seringues préremplies :

Assemblage et inspection

Vérifier visuellement l'absence de signes de fuite sur la seringue. En cas de fuite, ne pas utiliser.



Une fois la tige poussoir vissée dans le piston de la seringue, il est important de **faire tourner la tige poussoir d'un ½ tour supplémentaire** afin que le piston gris puisse pivoter librement.



Avant d'utiliser la seringue, retirer le capuchon gris en le faisant tourner et le jeter. La seringue est à présent prête à être fixée sur une aiguille ou une tubulure de cathéter.

Après usage, jeter la seringue et tout reste de solution non utilisée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette auto-adhésive de suivi qui se trouve sur les seringues préremplies doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis de l'agent de contraste au gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être consignée.

Si le dossier du patient est informatisé, le nom du produit, le numéro du lot et la dose doivent y être entrés.

Flacon

Optimark doit être aspiré dans la seringue et utilisé immédiatement.

Avant utilisation, le produit doit être inspecté afin de s'assurer que toutes les matières solides sont dissoutes et que le flacon, ainsi que son obturation, sont intacts. Si des matières solides subsistent, le flacon doit être mis au rebut.

Après usage, jeter la seringue et tout reste de solution non utilisée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette auto-adhésive de suivi qui se trouve sur les flacons doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis de l'agent de contraste au gadolinium utilisé. La dose

administrée doit également être consignée. Si le dossier du patient est informatisé, le nom du produit, le numéro du lot et la dose doivent y être entrés.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Seringue préremplie

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

Flacon

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. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 juillet 2007

Date de dernier renouvellement : 15 juin 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques ;
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie ;
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

• Mesures additionnelles de minimisation du risque

Avant le lancement, le titulaire de l'AMM devra fournir à tous les prescripteurs potentiels une copie du RCP avec une lettre d'accompagnement mettant l'accent sur les questions de sécurité d'emploi décrites dans les rubriques 4.3 et 4.4. Le texte devra être approuvé par le CHMP et devra également contenir l'information cruciale suivante :

- L'utilisation d'Optimark n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 2 ans, étant donné que la sécurité, l'efficacité et les conséquences sur la fonction rénale immature n'ont pas été étudiées dans ce groupe d'âge. Optimark a été étudié chez des enfants âgés de deux ans et plus, et le profil de sécurité obtenu est équivalent à celui de la population adulte.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre des revues cumulatives annuelles sur les cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS).	En juillet de chaque année, jusqu'à ce que les résultats de l'étude sur l'os aient été soumis.
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire une étude visant à évaluer le potentiel d'accumulation à long terme du gadolinium dans l'os selon un protocole approuvé par le CHMP.	Rapport d'étude final : juin 2018

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Texte devant figurer sur l'emballage extérieur des seringues préremplies de 10 ml, 15 ml, 20 ml et 30 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en seringue préremplie
Gadoversétamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Veillez consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

10 ml (1, 10 seringues)

15 ml (1, 10 seringues)

20 ml (1, 10 seringues)

30 ml (1, 10 seringues)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique

Dossier médical : coller l'étiquette auto-adhésive de suivi sur le dossier du patient. Dossier

électronique : entrer le nom du produit, le n° du lot et la dose.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique. Eliminer tout reste de solution non utilisée lors d'un examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Texte devant figurer sur le conditionnement primaire des seringues préremplies de 15 ml, 20 ml et 30 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en seringue préremplie
Gadoversétamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

15 ml
20 ml
30 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cette étiquette autocollante doit être collée sur le dossier du patient.
Dossier électronique : entrer le nom du produit, le n° du lot et la dose.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique. Eliminer tout reste de solution non utilisée lors d'un examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Texte devant figurer sur le conditionnement primaire des seringues préremplies de 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en seringue préremplie
Gadoversétamide
Voie IV.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Texte devant figurer sur l'emballage extérieur des flacons de 10 ml, 15 ml et 20 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en flacon
Gadoversétamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en flacon

10 ml (1, 10 flacons)

15 ml (1, 10 flacons)

20 ml (1, 10 flacons)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique

Dossier médical : coller l'étiquette auto-adhésive de suivi sur le dossier du patient. Dossier électronique : entrer le nom du produit, le n° du lot et la dose.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique. Eliminer tout reste de solution non utilisée lors d'un examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Texte devant figurer sur le conditionnement primaire des flacons de 15 ml et 20 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en flacon
Gadoversétamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydrate, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en flacon
15 ml
20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cette étiquette autocollante doit être collée sur le dossier du patient.
Dossier électronique : entrer le nom du produit, le n° du lot et la dose.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Usage unique. Eliminer tout reste de solution non utilisée lors d'un examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Texte devant figurer sur le conditionnement primaire des flacons de 10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Optimark 500 micromoles/ml solution injectable en flacon
Gadoversétamide
Voie IV.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Optimark 500 micromoles/ml, solution injectable en seringue préremplie Gadoversétamide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourrez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Optimark et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Optimark
3. Comment Optimark est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Optimark
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Optimark et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active que contient Optimark est le gadoversétamide. Le gadoversétamide est utilisé en tant que produit de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Optimark est à usage diagnostique uniquement. Il est utilisé chez les patients adultes et les enfants âgés d'au moins 2 ans qui doivent passer une IRM, un type d'examen au cours duquel on prend des images des organes internes. Optimark est utilisé pour rendre les images plus claires chez les patients qui présentent ou qui sont susceptibles de présenter des anomalies dans le cerveau, la colonne vertébrale ou le foie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Optimark ?

N'utilisez jamais Optimark

si vous êtes allergique :

- à la substance active appelée gadoversétamide ou
- à l'un des autres composants contenus dans Optimark (voir rubrique 6), ou
- à d'autres produits de contraste à base de gadolinium

Optimark ne doit pas vous être administré

- si vous souffrez d'insuffisance rénale grave et/ou aiguë, ou
- si vous avez eu ou allez avoir une greffe de foie, car l'utilisation d'Optimark dans ces circonstances a été associée à la survenue d'une maladie appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS). La FNS est une maladie entraînant un épaississement de la peau et du tissu conjonctif, en particulier sous-cutané. Elle peut engendrer une immobilisation invalidante des articulations, une faiblesse musculaire ou peut affecter le fonctionnement normal des organes internes pouvant mettre en péril la vie du patient.
- Optimark ne doit pas être utilisé chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Avant de recevoir Optimark, vous devrez faire une analyse de sang afin de contrôler le bon fonctionnement de vos reins.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant qu'Optimark ne soit utilisé si :

- vous souffrez d'allergies (allergies à des médicaments, aux fruits de mer, rhume des foins, urticaire, par ex.) ou d'asthme ;
- vous avez déjà eu une réaction à un produit de contraste, notamment à un produit de contraste iodé ;
- vos reins ne fonctionnent pas correctement ;
- vous avez récemment subi ou allez prochainement subir une greffe de foie ;
- vous avez soif et/ou vous avez bu très peu ou pas du tout avant l'examen ;
- vous prenez des médicaments antihypertenseurs particuliers appelés bêtabloquants ;
- vous avez une maladie du cœur ;
- vous souffrez d'épilepsie ou vous avez des lésions au cerveau ;
- vous suivez un régime appauvri en sel.

Si vous êtes dans l'un de ces cas ci-dessus, votre médecin décidera s'il est ou non possible d'effectuer l'examen prévu.

Enfants et adolescents

Optimark n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de deux ans.

Autres médicaments et Optimark

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Optimark ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de stricte nécessité.

L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Optimark.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous consultez en ambulatoire et si vous avez ensuite l'intention de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, vous devez avoir à l'esprit que des sensations vertigineuses peuvent parfois se produire après un examen avec injection d'Optimark.

Cela peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Optimark contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (jusqu'à 17 ml), c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Les seringues de 10 ml et de 15 ml contiennent moins de 1 mmol de sodium, c.-à-d. qu'elles sont pratiquement « sans sodium ».

Les doses supérieures contiennent 1 mmol de sodium ou plus. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

30 ml de solution contiennent 43,13 mg de sodium.

3. Comment Optimark est-il administré ?

Les examens diagnostiques impliquant l'utilisation de produits de contraste doivent être pratiqués sous la supervision d'un médecin disposant de la formation nécessaire et de connaissances approfondies concernant l'examen radiologique à effectuer.

Dose habituelle

La dose habituelle de 0,2 ml/kg de poids corporel est la même pour l'adulte et l'enfant âgé de deux et plus. Elle représente 14 ml pour un individu de 70 kg, un volume qui serait injecté dans une veine, généralement une veine du bras, sur une durée de 7 à 14 secondes environ. Une solution saline est ensuite injectée pour purger l'aiguille et la tubulure, c'est-à-dire s'assurer qu'il ne reste aucun produit dedans. Chez l'adulte, une seconde dose peut être administrée dans les 30 minutes suivant la première injection. Lorsque l'on étudie certaines anomalies du cerveau, il se peut que chez l'adulte, Optimark doive être injecté à une dose trois fois supérieure à la dose habituelle. Le médecin décidera de la dose d'Optimark nécessaire à votre examen. Vous devez prévenir immédiatement le médecin/l'infirmier/le manipulateur en radiologie si vous ressentez une douleur aux alentours de l'endroit où l'aiguille est introduite.

Dosage chez les groupes de patients particuliers

Chez les patients souffrant de troubles rénaux modérés, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose d'Optimark lors d'un examen. Les injections d'Optimark ne doivent pas être répétées, sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Si vous avez 65 ans ou plus, il n'est pas nécessaire d'ajuster le dosage mais vous devrez faire une analyse de sang afin de contrôler le bon fonctionnement de vos reins.

Si vous avez reçu plus d'Optimark que vous n'auriez dû

Il est peu probable que l'injection excessive d'Optimark ait chez vous des effets nocifs car aucun problème ne s'est posé lorsque des doses bien plus importantes ont été administrées à des personnes. Si vos reins fonctionnent normalement, il est peu probable que vous ayez le moindre problème. Optimark peut être éliminé par dialyse. Si vous pensez qu'Optimark vous a été injecté en quantité excessive, prévenez immédiatement le médecin/l'infirmier/le manipulateur en radiologie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez immédiatement signaler au médecin/à l'infirmier/au manipulateur en radiologie si vous ressentez l'un des symptômes suivants, et recevoir un traitement immédiat car ils peuvent être ou devenir très graves : effets indésirables touchant le cœur (évanouissement, extrasystoles, douleur thoracique) ou l'appareil respiratoire (essoufflement, oppression des voies respiratoires, gorge enflée ou irritée, nez qui coule ou qui démange, éternuements).

Les effets indésirables observés après utilisation d'Optimark ont pour la plupart été d'intensité faible à modérée et de nature passagère. Les effets indésirables les plus fréquents ont été un goût étrange dans la bouche, une sensation de chaleur, des maux de tête et des sensations vertigineuses.

Les effets secondaires possibles sont décrits plus précisément ci-dessous.

Les symptômes suivants et les fréquences correspondantes sont basés sur les essais cliniques et les observations effectuées après la commercialisation d'Optimark:

Fréquence	Effets indésirables éventuels
Fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)	maux de tête, goût étrange dans la bouche, sensation de chaleur

Fréquence	Effets indésirables éventuels
Peu fréquent (peut toucher jusqu'à une personne sur 100)	réaction allergique/d'hypersensibilité, sensations vertigineuses, picotements, engourdissements, diminution de l'odorat, rougeur et chaleur sur la peau, congestion nasale, mal à la gorge, nausée, diarrhée, démangeaison, éruption cutanée, gêne dans la poitrine, douleur thoracique, sensation de froid, notamment dans les extrémités, réactions à l'endroit de l'injection, modification de la calcémie
Rare (peut toucher jusqu'à une personne sur 1 000)	perte d'appétit, sentiment d'anxiété, troubles du sommeil, envie de dormir, sensation de brûlure, sensation de mouvement ou de tournoisement, bourdonnement dans les oreilles, rougeurs sur les paupières, douleur aux yeux, vision trouble, yeux injectés de sang, impression d'entendre battre son cœur, battements irréguliers du cœur, extrasystoles, baisse de la pression artérielle, essoufflement, enrrouement, nez qui coule, gorge serrée, bouche qui salive, douleur abdominale, constipation, bouche sèche, urticaire, sueurs froides, rougeurs, augmentation de la concentration sanguine d'une substance (créatinine) normalement éliminée par les reins, présence de sang dans les urines, gonflement du visage, faiblesse et symptômes similaires comme la fatigue et sensation générale de mal-être, fièvre, gonflement des membres, frissons, douleur, sensation de refroidissement des extrémités, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, analyses d'urine anormales, augmentation du taux de sels minéraux dans les urines, présence de protéines dans les urines, augmentation du taux des enzymes du cœur et des muscles, baisse de l'hémoglobine, sensation de confusion et de désorientation, ébranlement, convulsions, conjonctivite, rythme cardiaque accéléré, hypertension, oppression des voies respiratoires, gorge ou cordes vocales enflées, gorge irritée, toux, démangeaison nasale, éternuements, sudation
Très rare (peut toucher jusqu'à une personne sur 10 000)	gonflement autour des yeux, tracé cardiaque ECG anormal, évanouissement, vomissements
Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	durcissement de la peau pouvant affecter les tissus mous et les organes internes (fibrose néphrogénique systémique), sensation de mal-être

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (provoquant un durcissement de la peau pouvant également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été signalés.

Lorsque Optimark a été utilisé chez des enfants âgés de 2 ans ou plus, les effets secondaires ont été similaires à ceux chez l'adulte.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Optimark

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou l'étiquette de la seringue après EXP.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

N'utilisez pas la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Optimark

- La substance active est le gadoversétamide.
1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromoles.
Chaque seringue de 10 ml contient 3309 mg de gadoversétamide.
Chaque seringue de 15 ml contient 4963,5 mg de gadoversétamide.
Chaque seringue de 20 ml contient 6618 mg de gadoversétamide.
Chaque seringue de 30 ml contient 9927 mg de gadoversétamide.
- Les autres composants sont : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Optimark et contenu de l'emballage extérieur

Les seringues d'Optimark contiennent une solution limpide, incolore à jaune pâle.

Optimark est fourni dans des seringues préremplies en polypropylène. Le capuchon de l'embout et le piston de la seringue sont fabriqués en élastomère bromobutyle.

Les seringues préremplies d'Optimark sont fournies par boîtes de :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

Fabricant

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Indications thérapeutiques

Optimark est indiqué comme produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC) et du foie. Optimark renforce le contraste, facilite la visualisation et aide à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients adultes et les enfants âgés d'au moins deux ans qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée.

Contre-indications

- Hypersensibilité au gadoversétamide ou à d'autres produits contenant du gadolinium ou à l'un des excipients.
- Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'affections rénales sévères (DFG < 30 ml/min./1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë
- chez les patients ayant subi une transplantation hépatique ou
- chez les patients qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique, et
- chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tout produit de contraste paramagnétique, le rehaussement du contraste de l'examen IRM par injection de gadoversétamide peut gêner la visualisation de lésions existantes. Certaines de ces lésions peuvent être visibles sur l'IRM sans injection de produit de contraste. Lors de l'interprétation de l'examen avec injection de produit de contraste, il convient d'être vigilant en l'absence d'un examen IRM de référence sans injection de produit de contraste.

Avant l'examen, il conviendra de s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.

Hypersensibilité

Des réactions de type allergique ainsi que d'autres réactions idiosyncrasiques, peuvent également survenir avec le gadoversétamide, celles-ci pouvant se manifester sous la forme de réactions cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées. La plupart de ces réactions apparaissent dans la demi-heure suivant l'administration du produit de contraste. Comme avec les autres produits de contraste de la même classe, des réactions retardées peuvent survenir dans de rares cas, plusieurs heures ou plusieurs jours après l'injection ; aucune réaction de ce type n'a cependant été signalée lors des essais cliniques effectués.

En cas de réaction d'hypersensibilité, l'administration du produit de contraste doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire.

L'examen doit se dérouler sous la surveillance d'un médecin et il est recommandé de mettre en place et de garder durant toute la durée de l'examen un cathéter souple intraveineux. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adrénaline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sondes endotrachéales et respirateur.

Les risques de survenue de réactions d'hypersensibilité sont accrus dans les cas suivants :

- prédisposition allergique du patient ;
- asthme bronchique (chez ces patients, c'est le risque de bronchospasmes qui est plus particulièrement accru) ;
- antécédents de réactions aux produits de contraste, notamment aux produits de contraste iodés.

Avant l'injection du produit de contraste, on devra demander au patient s'il est allergique (allergie aux fruits de mer ou à des médicaments, rhume des foins, urticaire, par ex.), s'il a déjà présenté une hypersensibilité aux produits de contraste ou s'il a un asthme bronchique. Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de glucocorticoïdes pourra être envisagée.

Patients sous bêtabloquants

Il est à noter que les patients sous bêtabloquants peuvent ne pas répondre aux bêta-agonistes habituellement utilisés pour le traitement des réactions d'hypersensibilité.

Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Chez ces patients, les réactions d'hypersensibilité peuvent être sévères. En particulier, chez les patients atteints de cardiopathies graves (insuffisance cardiaque sévère, coronaropathie, par ex.), les réactions cardiovasculaires peuvent être aggravées. Néanmoins, ceci n'a pas été mis en évidence lors des essais cliniques menés avec Optimark.

Affections du système nerveux central

Chez les patients atteints d'épilepsie ou de lésions cérébrales, les risques de convulsions peuvent être accrus au cours de l'examen. Des précautions doivent être prises lors de l'examen de ces patients (monitorage du patient, par ex.) ; le matériel et les médicaments nécessaires au traitement rapide d'une éventuelle crise convulsive doivent être tenus à disposition.

Patients présentant une insuffisance rénale

Avant l'administration d'Optimark, tous les patients doivent subir des examens de laboratoires en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés lors de l'utilisation d'Optimark et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère chronique ou aiguë (Débit de Filtration Glomérulaire $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et/ou une atteinte rénale aiguë. Optimark est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique Contre-indications). Les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique sont un groupe à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée chez ces patients. Optimark ne doit donc pas être utilisé chez les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique, et chez les nouveau-nés. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), le risque de développer une FNS n'est pas connu ; par conséquent, Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Le gadoversétamide est dialysable. Une hémodialyse effectuée peu après l'administration d'Optimark peut être utile pour éliminer Optimark de l'organisme. Rien n'indique que l'hémodialyse puisse être bénéfique en prévention ou en traitement de la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà sous hémodialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au début du traitement, une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse est survenue avec l'utilisation d'Optimark. Le risque d'insuffisance rénale aiguë peut augmenter avec des doses élevées de produit de contraste. Administrer la plus petite dose possible permettant d'obtenir des images correctes.

Enfants et adolescents

Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique. La dose requise doit être injectée manuellement chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans afin d'éviter tout surdosage accidentel.

Nouveau-nés et nourrissons

Optimark ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de deux ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité du produit n'ont pas été étudiées dans cette classe d'âge.

Patients âgés

L'élimination rénale du gadoversétamide pouvant être altérée chez les personnes âgées, il est particulièrement important d'évaluer la fonction rénale des patients âgés de 65 ans et plus.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (jusqu'à 17 ml), c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Les seringues de 10 ml et de 15 ml contiennent moins de 1 mmol de sodium, c.-à-d. qu'elles sont pratiquement « sans sodium ».

Les doses supérieures contiennent 1 mmol de sodium ou plus. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.
30 ml de solution contiennent 43,13 mg de sodium.

Fer et zinc sériques

La prudence est de mise, des diminutions passagères des taux de fer et de zinc sériques ayant été observées lors des essais cliniques. On ignore quelle est la signification clinique de ces observations.

Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadoversétamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Optimark ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie l'utilisation de gadoversétamide.

Allaitement

On ne sait pas si le gadoversétamide est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du gadoversétamide dans le lait animal. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Optimark.

Fécondité

Les données non cliniques issues des études conventionnelles des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude clinique sur la fécondité n'a été réalisée.

Posologie et mode d'administration

Optimark doit être administré exclusivement par un médecin expérimenté dans la pratique de l'IRM clinique.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adrénaline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sonde endotrachéale et respirateur.

Posologie

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique à la dose de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) de poids corporel. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. L'examen d'imagerie devra être réalisé dans l'heure suivant l'administration du produit de contraste.

Administration répétée

En IRM cérébrale, s'il existe une forte suspicion clinique de lésion non confirmée à l'IRM suite à l'administration d'une dose unique du produit de contraste, ou quand l'obtention d'informations plus précises sur le nombre, la taille ou l'étendue des lésions est susceptible d'influencer la prise en charge ou le traitement du patient, une seconde injection en bolus de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) pourra être réalisée dans les 30 minutes suivant la première injection, à condition que la fonction rénale du patient soit normale.

L'innocuité d'administrations répétées chez l'enfant (d'au moins 2 ans), l'adolescent, l'insuffisant rénal et le sujet âgé n'a pas été démontrée. Les administrations répétées ne sont pas recommandées dans ces populations.

Les données limitées disponibles pour d'autres agents de contraste à base de gadolinium laissent penser que l'injection d'une triple dose d'Optimark (300 micromol/kg de poids corporel) permettrait d'exclure avec une certitude accrue, la présence de métastases cérébrales supplémentaires dans le cas d'un patient ayant une métastase isolée résécable connue.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire chez les enfants âgés de plus de 2 ans.

Optimark est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines. Optimark ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de deux ans, la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conséquences d'une fonction rénale immature n'ayant pas été étudiées dans cette classe d'âge.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire. Il convient toutefois de faire preuve de prudence chez les patients âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min./1,73 m²) et/ou d'atteinte rénale aiguë et chez les patients ayant subi une transplantation hépatique ou qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique. Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 ml/min./1,73 m²) à une dose ne dépassant pas 100 micromol/kg de poids corporel. Lors d'un examen, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose. En raison de l'absence d'informations sur les administrations répétées, les injections d'Optimark ne doivent pas être répétées, sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Mode d'administration

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. La pose d'un cathéter veineux souple est recommandée. Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique chez les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Précautions à prendre avant la manipulation et l'administration du médicament.

Avant utilisation, la seringue et la solution doivent être inspectées.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

Le gadoversétamide s'est avéré produire des interférences lors de la mesure du taux de calcium plasmatique par colorimétrie à l'ortho-crésol-phtaléine complexone (OCP). Cependant, l'administration de gadoversétamide ne provoque pas réellement de diminution du taux de calcium plasmatique. En présence de gadoversétamide, la technique de l'OCP donne un taux de calcium plasmatique faussement bas. L'amplitude de cet artéfact de mesure est proportionnelle à la concentration sanguine du gadoversétamide et, si la clairance rénale est normale, des valeurs exactes peuvent être à nouveau obtenues 90 minutes environ après l'injection. Lorsque les fonctions rénales sont altérées, la clairance du gadoversétamide est ralentie et les interférences avec la mesure du calcium par OCP sont prolongées. Le gadoversétamide n'a pas d'incidence sur les autres méthodes de mesure du taux de calcium plasmatique, comme la colorimétrie arsenazo III, la spectroscopie par absorption atomique ou la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

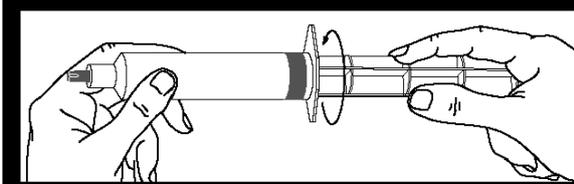
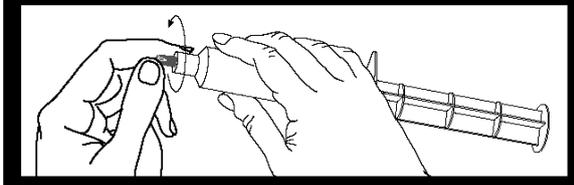
Optimark est prévu seulement pour un usage unique ; tout reste de solution non utilisée au cours d'un examen devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes. Si l'on utilise du matériel qui n'est pas à usage unique, veiller scrupuleusement à éviter toute contamination par des traces résiduelles de produits de nettoyage.

Seringues préremplies :

Assemblage et inspection

Vérifier visuellement l'absence de signes de fuite sur la seringue. En cas de fuite, ne pas utiliser.

	<p>Une fois la tige poussoir vissée dans le piston de la seringue, il est important de faire tourner la tige poussoir d'un ½ tour supplémentaire afin que le piston gris puisse pivoter librement.</p>
	<p>Avant d'utiliser la seringue, retirer le capuchon gris en le faisant tourner et le jeter. La seringue est à présent prête à être fixée sur une aiguille ou une tubulure de cathéter.</p>

Après usage, jeter la seringue et tout reste de solution non utilisée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette auto-adhésive de suivi qui se trouve sur les seringues préremplies doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis de l'agent de contraste au gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être consignée.

Si le dossier du patient est informatisé, le nom du produit, le numéro du lot et la dose doivent y être entrés.

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Optimark 500 micromoles/ml, solution injectable en flacon Gadoversétamide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce qu'Optimark et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Optimark
3. Comment Optimark est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Optimark
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Optimark et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active que contient Optimark est le gadoversétamide. Le gadoversétamide est utilisé en tant que produit de contraste dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Optimark est à usage diagnostique uniquement. Il est utilisé chez les patients adultes et les enfants âgés d'au moins 2 ans qui doivent passer une IRM, un type d'examen au cours duquel on prend des images des organes internes. Optimark est utilisé pour rendre les images plus claires chez les patients qui présentent ou qui sont susceptibles de présenter des anomalies dans le cerveau, la colonne vertébrale ou le foie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Optimark ?

N'utilisez jamais Optimark

si vous êtes allergique :

- à la substance active appelée gadoversétamide ou
- à l'un des autres composants contenus dans Optimark (voir rubrique 6), ou
- à d'autres produits de contraste à base de gadolinium

Optimark ne doit pas vous être administré

- si vous souffrez d'insuffisance rénale grave et/ou aiguë, ou
- si vous avez eu ou allez avoir une greffe de foie, car l'utilisation d'Optimark dans ces circonstances a été associée à la survenue d'une maladie appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS). La FNS est une maladie entraînant un épaissement de la peau et du tissu conjonctif, en particulier sous-cutané. Elle peut engendrer une immobilisation invalidante des articulations, une faiblesse musculaire ou peut affecter le fonctionnement normal des organes internes pouvant mettre en péril la vie du patient.
- Optimark ne doit pas non plus être utilisé chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Avant de recevoir Optimark, vous devrez faire une analyse de sang afin de contrôler le bon fonctionnement de vos reins.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant qu'Optimark ne soit utilisé si :

- vous souffrez d'allergies (allergies à des médicaments, aux fruits de mer, rhume des foins, urticaire, par ex.) ou d'asthme ;
- vous avez déjà eu une réaction à un produit de contraste, notamment à un produit de contraste iodé ;
- vos reins ne fonctionnent pas correctement ;
- vous avez récemment subi ou allez prochainement subir une greffe de foie ;
- vous avez soif et/ou vous avez bu très peu ou pas du tout avant l'examen ;
- vous prenez des médicaments antihypertenseurs particuliers appelés bêtabloquants ;
- vous avez une maladie du cœur ;
- vous souffrez d'épilepsie ou vous avez des lésions au cerveau ;
- vous suivez un régime appauvri en sel.

Si vous êtes dans l'un de ces cas ci-dessus, votre médecin décidera s'il est ou non possible d'effectuer l'examen prévu.

Enfants et adolescents

Optimark n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de deux ans.

Autres médicaments et Optimark

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Optimark ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de stricte nécessité.

L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Optimark.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous consultez en ambulatoire et si vous avez ensuite l'intention de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, vous devez avoir à l'esprit que des sensations vertigineuses peuvent parfois se produire après un examen avec injection d'Optimark.

Cela peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100.

Optimark contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (jusqu'à 17 ml), c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Les flacons de 10 ml et de 15 ml contiennent moins de 1 mmol de sodium, c.-à-d. qu'ils sont pratiquement « sans sodium ».

Les doses supérieures contiennent 1 mmol de sodium ou plus. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

3. Comment Optimark est-il administré ?

Les examens diagnostiques impliquant l'utilisation de produits de contraste doivent être pratiqués sous la supervision d'un médecin disposant de la formation nécessaire et de connaissances approfondies concernant l'examen radiologique à effectuer.

Dose habituelle

La dose habituelle de 0,2 ml/kg de poids corporel est la même pour l'adulte et l'enfant âgé de deux et plus. Elle représente 14 ml pour un individu de 70 kg, un volume qui serait injecté dans une veine,

généralement une veine du bras, sur une durée de 7 à 14 secondes environ. Une solution saline est ensuite injectée pour purger l'aiguille et la tubulure, c'est-à-dire s'assurer qu'il ne reste aucun produit dedans.

Chez l'adulte, une seconde dose peut être administrée dans les 30 minutes suivant la première injection. Lorsque l'on étudie certaines anomalies du cerveau, il se peut que chez l'adulte, Optimark doive être injecté à une dose trois fois supérieure à la dose habituelle. Le médecin décidera de la dose d'Optimark nécessaire à votre examen. Vous devez prévenir immédiatement le médecin/l'infirmier/le manipulateur en radiologie si vous ressentez une douleur aux alentours de l'endroit où l'aiguille est introduite.

Dosage chez les groupes de patients particuliers

Chez les patients souffrant de troubles rénaux modérés, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose d'Optimark lors d'un examen. Les injections d'Optimark ne doivent pas être répétées, sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Si vous avez 65 ans ou plus, il n'est pas nécessaire d'ajuster le dosage mais vous devrez faire une analyse de sang afin de contrôler le bon fonctionnement de vos reins.

Si vous avez reçu plus d'Optimark que vous n'auriez dû

Il est peu probable que l'injection excessive d'Optimark ait chez vous des effets nocifs car aucun problème ne s'est posé lorsque des doses bien plus importantes ont été administrées à des personnes. Si vos reins fonctionnent normalement, il est peu probable que vous ayez le moindre problème. Optimark peut être éliminé par dialyse. Si vous pensez qu'Optimark vous a été injecté en quantité excessive, prévenez immédiatement le médecin/l'infirmier/le manipulateur en radiologie.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tous le monde.

Vous devez immédiatement signaler au médecin/à l'infirmier/au manipulateur en radiologie si vous ressentez l'un des symptômes suivants, et recevoir un traitement immédiat car ils peuvent être ou devenir très graves :

effets indésirables touchant le cœur (évanouissement, extrasystoles, douleur thoracique) ou l'appareil respiratoire (essoufflement, oppression des voies respiratoires, gorge enflée ou irritée, nez qui coule ou qui démange, éternuements).

Les effets indésirables observés après utilisation d'Optimark ont pour la plupart été d'intensité faible à modérée et de nature passagère. Les effets indésirables les plus fréquents ont été un goût étrange dans la bouche, une sensation de chaleur, des maux de tête et des sensations vertigineuses.

Les effets secondaires possibles sont décrits plus précisément ci-dessous.

Les symptômes suivants et les fréquences correspondantes sont basés sur les essais cliniques et les observations effectuées après la commercialisation d'Optimark:

Fréquence	Effets indésirables éventuels
Fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10)	maux de tête, goût étrange dans la bouche, sensation de chaleur
Peu fréquent (peut toucher jusqu'à une personne sur 100)	réaction allergique/d'hypersensibilité, sensations vertigineuses, picotements, engourdissements, diminution de l'odorat, rougeur et chaleur sur la peau, congestion nasale, mal à la gorge, nausée, diarrhée, démangeaison, éruption cutanée, gêne dans la poitrine, douleur thoracique, sensation de froid, notamment dans les extrémités, réactions à l'endroit de l'injection, modification de la calcémie
Rare (peut toucher jusqu'à une personne sur 1 000)	perte d'appétit, sentiment d'anxiété, troubles du sommeil, envie de dormir, sensation de brûlure, sensation de mouvement ou de tournoiement, bourdonnement dans les oreilles, rougeurs sur les paupières, douleur aux yeux, vision trouble, yeux injectés de sang, impression d'entendre battre son cœur, battements irréguliers du cœur, extrasystoles, baisse de la pression artérielle, essoufflement, enrrouement, nez qui coule, gorge serrée, bouche qui salive, douleur abdominale, constipation, bouche sèche, urticaire, sueurs froides, rougeurs, augmentation de la concentration sanguine d'une substance (créatinine) normalement éliminée par les reins, présence de sang dans les urines, gonflement du visage, faiblesse et symptômes similaires comme la fatigue et sensation générale de mal-être, fièvre, gonflement des membres, frissons, douleur, sensation de refroidissement des extrémités, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, analyses d'urine anormales, augmentation du taux de sels minéraux dans les urines, présence de protéines dans les urines, augmentation du taux des enzymes du cœur et des muscles, baisse de l'hémoglobine, sensation de confusion et de désorientation, ébranlement, convulsions, conjonctivite, rythme cardiaque accéléré, hypertension, oppression des voies respiratoires, gorge ou cordes vocales enflées, gorge irritée, toux, démangeaison nasale, éternuements, sudation
Très rare (peut toucher jusqu'à une personne sur 10 000)	gonflement autour des yeux, tracé cardiaque ECG anormal, évanouissement, vomissements
Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	durcissement de la peau pouvant affecter les tissus mous et les organes internes (fibrose néphrogénique systémique), sensation de mal-être

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (provoquant un durcissement de la peau pouvant également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été signalés.

Lorsque Optimark a été utilisé chez des enfants âgés de 2 ans ou plus, les effets secondaires ont été similaires à ceux chez l'adulte.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Optimark

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou l'étiquette du flacon après EXP.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Le médicament doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

N'utilisez pas la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Optimark

- La substance active est le gadoversétamide.
1 ml contient 330,9 mg de gadoversétamide, correspondant à 500 micromol.
Chaque flacon de 10 ml contient 3309 mg de gadoversétamide.
Chaque flacon de 15 ml contient 4963,5 mg de gadoversétamide.
Chaque flacon de 20 ml contient 6618 mg de gadoversétamide.
- Les autres composants sont : versétamide, hydroxyde de calcium, chlorure de calcium dihydraté, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Optimark et contenu de l'emballage extérieur

Les flacons d'Optimark contiennent une solution limpide, incolore à jaune pâle.

Optimark est fourni dans des flacons fermés par des bouchons en élastomère bromobutyle, des opercules en aluminium et des couvercles rabattables en plastique.

Les flacons d'Optimark sont fournis par boîtes de :

1 x 10 ml 10 x 10 ml

1 x 15 ml 10 x 15 ml

1 x 20 ml 10 x 20 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Guerbet
15, rue des Vanesses
93420 Villepinte
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

Fabricant

Mallinckrodt Medical Imaging Ireland
Damastown
Mulhuddart, Dublin 15
Irlande

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Indications thérapeutiques

Optimark est indiqué comme produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central (SNC) et du foie. Optimark renforce le contraste, facilite la visualisation et aide à la caractérisation des lésions focales et des structures anormales du SNC et du foie chez les patients adultes et chez les enfants âgés d'au moins deux ans qui présentent une pathologie connue ou fortement suspectée.

Contre-indications

- Hypersensibilité au gadoversétamide ou à d'autres produits contenant du gadolinium ou à l'un des excipients.
- Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'affections rénales sévères (DFG < 30 ml/min./1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë,
- chez les patients ayant subi une transplantation hépatique ou
- chez les patients qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique, et
- chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme pour tout produit de contraste paramagnétique, le renforcement du contraste de l'examen IRM par injection de gadoversétamide peut gêner la visualisation de lésions existantes. Certaines de ces lésions peuvent être visibles sur l'IRM sans injection de produit de contraste. Lors de l'interprétation de l'examen avec injection de produit de contraste, il convient d'être vigilant en l'absence d'un examen IRM de référence sans injection de produit de contraste.

Avant l'examen, il conviendra de s'assurer que le patient est suffisamment hydraté.

Hypersensibilité

Des réactions de type allergique, ainsi que d'autres réactions idiosyncrasiques, peuvent également survenir avec tous les gadoversétamide, celles-ci pouvant se manifester sous la forme de réactions cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées. La plupart de ces réactions apparaissent dans la demi-heure suivant l'administration du produit de contraste. Comme avec les autres produits de contraste de la même classe, des réactions retardées peuvent survenir dans de rares cas, plusieurs heures ou plusieurs jours après l'injection ; aucune réaction de ce type n'a cependant été signalée lors des essais cliniques effectués.

En cas de réaction d'hypersensibilité, l'administration du produit de contraste doit être immédiatement interrompue et un traitement par voie intraveineuse doit être entrepris, si nécessaire.

L'examen doit se dérouler sous la surveillance d'un médecin et il est recommandé de mettre en place et de garder durant toute la durée de l'examen un cathéter souple intraveineux. Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adrérenaline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sondes endotrachéales et respirateur.

Les risques de survenue de réactions d'hypersensibilité sont accrus dans les cas suivants :

- prédisposition allergique du patient ;
- asthme bronchique (chez ces patients, c'est le risque de bronchospasmes qui est plus particulièrement accru) ;
- antécédents de réactions aux produits de contraste, notamment aux produits de contraste iodés.

Avant l'injection du produit de contraste, on devra demander au patient s'il est allergique (allergie aux fruits de mer ou à des médicaments, rhume des foins, urticaire, par ex.), s'il a déjà présenté une hypersensibilité aux produits de contraste ou s'il a un asthme bronchique. Une prémédication à base d'antihistaminiques et/ou de glucocorticoïdes pourra être envisagée.

Patients sous bêtabloquants

Il est à noter que les patients sous bêtabloquants peuvent ne pas répondre aux bêta-agonistes habituellement utilisés pour le traitement des réactions d'hypersensibilité.

Patients atteints de maladies cardiovasculaires

Chez ces patients, les réactions d'hypersensibilité peuvent être sévères. En particulier, chez les patients atteints de cardiopathies graves (insuffisance cardiaque sévère, coronaropathie, par ex.), les réactions cardiovasculaires peuvent être aggravées. Néanmoins, ceci n'a pas été mis en évidence lors des essais cliniques menés avec Optimark.

Affections du système nerveux central

Chez les patients atteints d'épilepsie ou de lésions cérébrales, les risques de convulsions peuvent être accrus au cours de l'examen. Des précautions doivent être prises lors de l'examen de ces patients (monitorage du patient, par ex.) ; le matériel et les médicaments nécessaires au traitement rapide d'une éventuelle crise convulsive doivent être tenus à disposition.

Patients présentant une insuffisance rénale

Avant l'administration d'Optimark, tous les patients doivent subir des examens de laboratoires en vue de dépister une altération de la fonction.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés lors de l'utilisation d'Optimark et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (Débit de Filtration Glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë. Optimark est contre-indiqué chez ces patients (voir rubrique Contre-Indications). Les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique sont un groupe à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée chez ces patients. Optimark ne doit donc pas être utilisé chez les patients ayant eu ou devant subir une transplantation hépatique, et chez les nouveau-nés. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (Débit de Filtration Glomérulaire 30-59 ml/min/1,73 m²), le risque de développer une FNS n'est pas connu ; par conséquent Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Le gadoversétamide est dialysable. Une hémodialyse effectuée peu après l'administration d'Optimark peut être utile pour éliminer Optimark de l'organisme. Rien n'indique que l'hémodialyse puisse être bénéfique en prévention ou en traitement de la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà sous hémodialyse.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale au début du traitement, une insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse est survenue avec l'utilisation d'Optimark. Le risque d'insuffisance rénale aiguë peut augmenter avec des doses élevées de produit de contraste. Administrer la plus petite dose possible permettant d'obtenir des images correctes.

Enfants et adolescents

Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique. La dose requise doit être injectée manuellement chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans afin d'éviter tout surdosage accidentel.

Nouveau-nés et nourrissons

Optimark ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de deux ans. La sécurité d'emploi et l'efficacité du produit n'ont pas été étudiées dans cette classe d'âge.

Patients âgés

L'élimination rénale du gadoversétamide pouvant être altérée chez les personnes âgées, il est particulièrement important d'évaluer la fonction rénale des patients âgés de 65 ans et plus.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (jusqu'à 17 ml), c.-à-d. qu'il est pratiquement « sans sodium ».

Les flacons de 10 ml et de 15 ml contiennent moins de 1 mmol de sodium, c.-à-d. qu'ils sont pratiquement « sans sodium ».

Les doses supérieures contiennent 1 mmol de sodium ou plus. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.
20 ml de solution contiennent 28,75 mg de sodium.

Fer et zinc sériques

La prudence est de mise, des diminutions passagères des taux de fer et de zinc sériques ayant été observées lors des essais cliniques. On ignore quelle est la signification clinique de ces observations.

Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadoversétamide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Optimark ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la femme ne justifie l'utilisation de gadoversétamide.

Allaitement

On ne sait pas si le gadoversétamide est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du gadoversétamide dans le lait animal. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration d'Optimark.

Fécondité

Les données non cliniques issues des études conventionnelles des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude clinique sur la fécondité n'a été réalisée.

Posologie et mode d'administration

Optimark doit être administré exclusivement par un médecin expérimenté dans la pratique de l'IRM clinique.

Afin de permettre une prise en charge rapide en cas d'urgence, il conviendra de tenir à disposition immédiate les produits médicamenteux nécessaires (épinéphrine/adrénaline, théophylline, antihistaminiques, corticostéroïdes et atropiniques, par ex.), ainsi que l'équipement tels que sonde endotrachéale et respirateur.

Posologie

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique à la dose de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) de poids corporel. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. L'examen d'imagerie devra être réalisé dans l'heure suivant l'administration du produit de contraste.

Administration répétée

En IRM cérébrale, s'il existe une forte suspicion clinique de lésion non confirmée à l'IRM suite à l'administration d'une dose unique du produit de contraste, ou quand l'obtention d'informations plus précises sur le nombre, la taille ou l'étendue des lésions est susceptible d'influencer la prise en charge ou le traitement du patient, une seconde injection en bolus de 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) pourra être réalisée dans les 30 minutes suivant la première injection, à condition que la fonction rénale du patient soit normale.

L'innocuité d'administrations répétées chez l'enfant (d'au moins 2 ans), l'adolescent, l'insuffisant rénal et le sujet âgé n'a pas été démontrée. Les administrations répétées ne sont pas recommandées dans ces populations.

Les données limitées disponibles pour d'autres agents de contraste à base de gadolinium laissent penser que l'injection d'une triple dose d'Optimark (300 micromol/kg de poids corporel) permettrait d'exclure avec une certitude accrue, la présence de métastases cérébrales supplémentaires dans le cas d'un patient ayant une métastase isolée résécable connue.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire chez les enfants âgés de plus de 2 ans.

Optimark est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines. Optimark ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de deux ans, la sécurité d'emploi, l'efficacité et les conséquences d'une fonction rénale immature n'ayant pas été étudiées dans cette classe d'âge.

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucun ajustement de la posologie n'est considéré comme nécessaire. Il convient toutefois de faire preuve de prudence chez les patients âgés.

Insuffisance rénale et hépatique

Optimark est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min./1,73 m²) et/ou d'une atteinte rénale aiguë et chez les patients ayant subi une transplantation hépatique ou qui se trouvent dans la période périopératoire d'une transplantation hépatique. Optimark ne doit être utilisé qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque chez les patients souffrant d'affection rénale modérée (DFG 30-59 ml/min./1,73 m²) à une dose n'excédant pas 100 micromol/kg de poids corporel. Lors d'un examen, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose. En raison de l'absence d'informations sur les administrations répétées, les injections d'Optimark ne doivent pas être répétées, sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Mode d'administration

Le produit doit être administré en bolus par injection intraveineuse périphérique. Afin de s'assurer de l'injection complète du produit de contraste, l'injection sera suivie d'un rinçage avec 5 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. La pose d'un cathéter veineux souple est recommandée. Optimark ne doit pas être administré à l'aide d'un injecteur automatique chez les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Précautions à prendre avant la manipulation et l'administration du médicament.

Avant utilisation, le flacon et la solution doivent être inspectés.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée.

Le gadoversétamide s'est avéré produire des interférences lors de la mesure du taux de calcium plasmatique par colorimétrie à l'ortho-crésol-phthaléine complexone (OCP). Cependant, l'administration de gadoversétamide ne provoque pas réellement de diminution du taux de calcium plasmatique. En présence de gadoversétamide, la technique de l'OCP donne un taux de calcium plasmatique faussement bas. L'amplitude de cet artefact de mesure est proportionnelle à la concentration sanguine du gadoversétamide et, si la clairance rénale est normale, des valeurs exactes peuvent être à nouveau obtenues 90 minutes environ après l'injection. Lorsque les fonctions rénales sont altérées, la clairance du gadoversétamide est ralentie et les interférences avec la mesure du calcium par OCP sont prolongées. Le gadoversétamide n'a pas d'incidence sur les autres méthodes de mesure du taux de calcium plasmatique, comme la colorimétrie arsenazo III, la spectroscopie par absorption atomique ou la spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif.

Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Optimark est prévu seulement pour un usage unique; tout reste de solution non utilisée au cours d'un examen devra être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Optimark doit être aspiré dans la seringue et utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si des particules sont présentes. Si l'on utilise du matériel qui n'est pas à usage unique, veiller scrupuleusement à éviter toute contamination par des traces résiduelles de produits de nettoyage.

Avant utilisation, le produit doit être inspecté afin de s'assurer que toutes les matières solides sont dissoutes et que le flacon, ainsi que son obturation, sont intacts. Si des matières solides subsistent, le flacon doit être mis au rebut.

Après usage, jeter la seringue et tout reste de solution non utilisée.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
L'étiquette auto-adhésive de suivi qui se trouve sur les flacons doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis de l'agent de contraste au gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être consignée. Si le dossier du patient est informatisé, le nom du produit, le numéro du lot et la dose doivent y être entrés.

Ce médicament n'est plus autorisé