



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **10691**

BUENOS AIRES, **10 DIC. 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007302-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MALLINCKRODT MEDICAL ARGENTINA LIMITED solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto OPTIMARK / GADOVERSETAMIDA, autorizado por el Certificado Nº 4256.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96, 2349/97.

Que a fojas 182 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **- 10691**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 30 a 107, desglosando de fojas 30 a 55, para la Especialidad Medicinal denominada OPTIMARK / GADOVERSETAMIDA, propiedad de la firma MALLINCKRODT MEDICAL ARGENTINA LIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 4256 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007302-15-1

DISPOSICIÓN Nº **10691**

mb

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO Nº 1368/2015
A.N.M.A.T.



10691

PROYECTO DE PROSPECTO

10 DIC. 2015

OPTIMARK™ - INYECCION DE GADOVERSETAMIDA

Sólo para inyección intravenosa

Venta Bajo Receta

ADVERTENCIA: FIBROSIS NEFROGENICA SISTEMICA

Los agentes de contraste que contienen gadolinio aumentan el riesgo de fibrosis sistema negrogénica (FNS) en pacientes con deterioro en la eliminación de drogas. Evite el uso de agentes de contraste que contienen gadolinio en estos pacientes salvo que la información que provea el diagnostico sea esencial y no pueda obtenerse con imagen por resonancia magnética IRM sin contraste u otras prácticas. La fibrosis sistémica nefrogénica puede resultar en una fibrosis fatal o debilitante afectando piel, músculo y órganos internos.

- No administre Optimark a pacientes con: Insuficiencia renal crónica severa (TFG < 30 mL/min/1,73m²) o Insuficiencia renal aguda (Ver contraindicaciones).
- Verificar que el paciente no sufre de una lesión renal aguda u otras causas que puedan reducir la función renal. Para pacientes con reducción crónica de la función renal, (e.j. mayores de 60 años, hipertensión o diabetes), estimar la tasa de filtración glomerular a través de análisis de laboratorio.
- No se exceda de la dosis recomendada de Optimark y permita un período suficiente de tiempo para la eliminación de la droga del cuerpo antes a una nueva administración (ver advertencias).



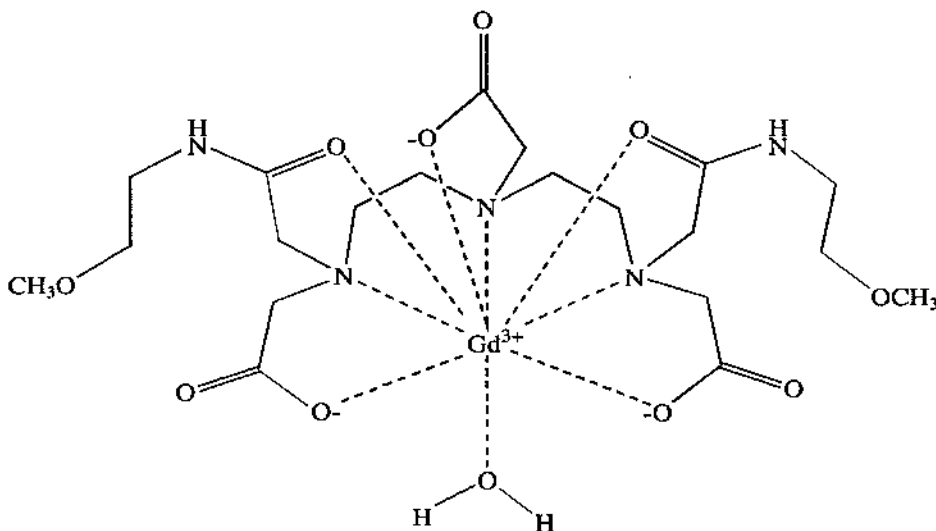
DESCRIPCION

10691

Optimark (Inyección de gadoversetamida) es una formulación de un quelato de gadolinio no iónico de bismetoxietilamida del ácido dietilentriamina pentaacético (gadoversetamida), a ser usada en imágenes de resonancia magnética (IRM). La inyección de Optimark es sólo para ser administrada por inyección intravenosa.

Optimark inyectable es una solución acuosa de gadoversetamida, estéril, no pirogénica, límpida, incolora a color amarillo pálido. No contiene conservantes. Cada mL de Optimark inyectable contiene 330.9 mg de gadoversetamida (0.5 milimoles), 28.4 mg de versetamida cálcica sódica (0.05 milimoles), 0.7 mg de cloruro de calcio dihidrato (0.005 milimoles) y agua para inyectables. Pueden haber sido agregados hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste del pH.

Optimark inyectable es designado químicamente el [8,11-bis(carboximetil)-14-[2-[(2-metoxietil)amino]-2-oxoetil]-6-oxo-2-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oato(3-)]gadolinio, con un peso fórmula de 661.77 g/mol y una fórmula empírica de $C_{20}H_{34}N_5O_{10}Gd$. La fórmula estructural de gadoversetamida en solución acuosa es:





10691

Optimark inyectable tiene un pH comprendido entre 5.5 y 7.5 y los datos fisicoquímicos pertinentes son provistos a continuación:

Tabla 1: Datos fisicoquímicos	
Osmolalidad (mOsm/kg agua) a 37°C	1110
Viscosidad (cP)	
a 20°C	3.1
a 37°C	2.0
Densidad (g/mL) a 25°C	1.160

Optimark inyectable tiene una osmolalidad de aproximadamente 3.9 veces la del plasma (285 mOsm/kg agua) y es hipertónica bajo las condiciones de uso.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

OPTIMARK

Cada mL de solución contiene:

Gadoversetamida	330.90 mg
Versetamida sódica y de calcio	28.4 mg
Cloruro de calcio dihidrato	0.7 mg
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico	c.s.
Agua para inyectables	c.s.p. 1 mL



10691

ACCION TERAPÉUTICA

Código ATC: V08CA06 – Medio de contraste para imagen por resonancia magnética. Medio de contraste paramagnético

FARMACOLOGIA CLINICA

GENERAL

Optimark inyectable contiene gadoversetamida, un complejo formado entre un agente quelante (versetamida) y un ion paramagnético, gadolinio (III). La gadoversetamida es un agente paramagnético que desarrolla un momento magnético cuando es colocado en un campo magnético. El momento magnético relativamente largo puede incrementar las tasas de relajación de protones de agua en su vecindad, lo cual conduce a un incremento en la intensidad de la señal (brillo) de los tejidos.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de gadoversetamida administrada intravenosamente a sujetos normales conforma un modelo abierto de dos compartimentos con vidas medias de distribución y de eliminación (reportadas como promedio \pm SD) de alrededor de 13.3 ± 6.8 y 103.6 ± 19.5 minutos.

DISTRIBUCIÓN

La gadoversetamida no sufre unión a proteínas plasmáticas in vitro. En ratas preñadas y en lactancia, que recibieron gadoversetamida marcadas con Gd^{153} , la radioactividad fue detectada en placenta, feto y leche materna (ver precauciones, embarazo categoría C y lactancia). El volumen de distribución, en el estado estacionario, de gadoversetamida en sujetos normales es 162 ± 25 mL/kg, prácticamente equivalente al del agua extracelular (Ver precauciones, embarazo categoría C).



METABOLISMO

- 10691

No fue detectada biotransformación o descomposición de gadoversetamida.

ELIMINACIÓN

La gadoversetamida (0.1 mmol/kg) es eliminada primariamente en la orina con $95.5 \pm 17.4\%$ (promedio \pm SD) de la dosis administrada eliminada dentro de las 24 horas. Los datos en animales muestran que niveles insignificantes de MP-1177/10 radioactivo [^{153}Gd] son eliminados en las heces. En anefria experimentalmente inducida en ratas, la excreción hepatobiliar no compensa significativamente por la ausencia de eliminación urinaria. Las tasas de clearance renal y plasmático de gadoversetamida en sujetos normales son esencialmente idénticas (69 ± 15.4 y 72 ± 16.3 mL/hora/kg, respectivamente), indicando que la droga es esencialmente eliminada a través de los riñones por filtración glomerular. Dentro del rango de dosis estudiadas (0.1 a 0.7 mmol/kg), la cinética de gadoversetamida aparenta ser lineal (Ver precauciones).

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal: Una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg de Optimark inyectable fue administrada a 28 (17 hombres y 11 mujeres) pacientes con alteración de la función renal (creatinina sérica promedio de 2.4 mg/dl). Dieciséis pacientes presentaron patologías concurrentes del sistema nervioso central o de hígado. La alteración renal mostro enlentecer la eliminación de gadoversetamida (ver Tabla 2). La excreción urinaria acumulativa promedio de gadoversetamida a las 72 horas fue de aproximadamente 93.5% para pacientes con disfunción renal y de 95.8 % para sujetos con función renal normal (Ver farmacología clínica, eliminación y hemodiálisis).

Hemodiálisis: Gadoversetamida es removida del organismo por hemodiálisis. Aproximadamente 98% de la dosis administrada (0.1 mmol/kg) fue eliminada de la circulación a lo largo de tres sesiones de diálisis que ocurrieron 2 horas, 48 horas y 120 horas después de la inyección. Luego de cada una de las tres sesiones de diálisis, respectivamente, 70%, 93% y 98% de la dosis administrada fue removida del plasma. El clearance por diálisis medio de



- 10691

gadoversetamida fue de 93.2 ± 17.1 mL/min, o 48% del clearance de creatina (194 ± 18.6 mL/minuto, usando una membrana PMMA de alto flujo) (Ver farmacología clínica, poblaciones especiales, eliminación y precauciones).

Insuficiencia hepática: Una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg de Optimark inyectable fue administrada a 4 pacientes (2 hombres y 2 mujeres) con alternación de la función hepática. Los pacientes con alteraciones hepáticas con función renal normal mostraron cinéticas plasmáticas similares a la de sujetos normales (ver Tabla 2).

GÉNERO

Las diferencias en género no fueron estadísticamente significativas, dentro de los subgrupos con disfunción hepática o renal (ver tabla 2).

Tabla 2: Perfiles de eliminación de hombres y mujeres normales, con disfunción renal y con disfunción hepática (media \pm SD)		
Población	Eliminación $t_{1/2}$ (horas)	
	Hombres (N = 52)	Mujeres (N = 48)
Voluntarios sanos	1.73 ± 0.31 (N=8)	1.73 ± 0.40 (N=4)
Pacientes normales	1.90 ± 0.50 (N=25)	1.94 ± 0.57 (N=31)
Disfunción renal	8.74 ± 5.14 (N=17)	6.91 ± 2.46 (N=11)
Disfunción hepática	2.09 ± 0.03 (N=2)	2.35 ± 1.09 (N=2)

Mallinckrodt Medical Argentina Limited



EDAD

- 10691

Los parámetros farmacocinéticos fueron retrospectivamente evaluados en 121 pacientes con una edad promedio de 46 años (rango 18 a 76 años). En estos pacientes, no fueron observados efectos relacionados con la edad sobre los parámetros farmacocinéticos.

RAZA

No fueron estudiadas las diferencias farmacocinéticas debidas a cuestiones raciales, luego de la inyección intravenosa de Optimark inyectable.

INTERACCIONES DROGA-DROGA

No han sido estudiadas.

EFFECTOS DIETARIOS

No han sido estudiados.

FARMACODINÁMICA

En imágenes de resonancia magnética (IRM), la visualización de cerebro, tejido espinal y hepático, normales y patológicos, depende en parte de variaciones en la intensidad de la señal de radiofrecuencia que ocurre con: 1) Cambios en densidad protónica; 2) alteraciones en el spin-lattice o tiempo de relajación longitudinal (T1), y 3) variación de spin-spin o tiempo de relajación transversal (T2). Cuando se coloca en un campo magnético, la gadoversetamida disminuye los tiempos de relajación T1 y T2, en tejidos en los cuales se acumula. En las dosis recomendadas, el efecto es primariamente sobre el tiempo de relajación T1, y produce un incremento en la intensidad de la señal (brillo).

Optimark inyectable no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta, no se acumula en cerebro normal o en lesiones que tienen una barrera hematoencefálica normal (ejemplo: quiste, escaras post-quirúrgicas maduras, etc.). Sin embargo, la interrupción de la barrera hematoencefálica o la vascularización anormal permiten la acumulación de Optimark inyectable en



- 10691

los espacios extravasculares de las lesiones tales como neoplasmas, abscesos o infartos subagudos. Los parámetros farmacocinéticos de Optimark inyectable en varias lesiones son desconocidos.

ENSAYOS CLÍNICOS

Un total de 790 pacientes fue evaluado en cuatro estudios clínicos controlados (dos estudios hepáticos y dos estudios sobre el sistema nervioso central) de Optimark. De esos 790 pacientes, 461 recibieron Optimark inyectable. De los 461 pacientes que recibieron Optimark inyectable, 252 eran hombres y 209 mujeres, con una edad promedio de 49 años (rango: 12 a 82 años). Las representaciones étnicas y raciales fueron 83% caucásicos, 9% negros, 3% asiáticos y 5% de otros grupos raciales o étnicos. Estos ensayos fueron designados para evaluar los resultados de IRM sin contraste y con Optimark inyectable combinados versus IRM sin contraste sola.

En los dos estudios controlados sobre el sistema nervioso central (SNC), 395 pacientes elegibles eran altamente sospechados de poseer alteraciones del SNC y tuvieron entrada anormal de contraste IRM. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir evaluaciones repetidas de IRM con 0.1 mmol/kg Optimark inyectable o con 0.1 mmol/kg de un agente de contraste aprobado a base de gadolinio. De estos 395 pacientes, 262 recibieron Optimark inyectable y 133 recibieron el otro contraste aprobado a base de gadolinio. Estos estudios no estuvieron prospectivamente diseñados para demostrar superioridad o equivalencia de alguno de los dos productos. Aproximadamente 40% y 25% de los pacientes de los estudios A y B, respectivamente, tenían una historia de cirugía, biopsia y/o radiación, y/o quimioterapia.

Las imágenes pre-contraste y pre-plus-post-contraste fueron independientemente evaluadas por tres lectores "ciegos" (cada lector examinó aproximadamente 1/3 de las imágenes). Las imágenes fueron evaluadas por los lectores ciegos en cuanto a los siguientes puntos finales, usando una escala de 1 a 10: el nivel de conspicuidad de todas las lesiones, la capacidad de delinear los bordes de las lesiones del parénquima/estructuras, el número de lesiones, y la confianza en el número de lesiones. Tal como se muestra en la Tabla 3, la primera línea de cada grupo de punto final representa la diferencia en el puntaje promedio de las IRM pre- y



10691

post-contraste combinadas respecto del puntaje promedio de IRM pre-contraste solo. También la tabla muestra el número de pacientes cuyas imágenes IRM apareadas fueron mejores, peores o iguales que la imagen IRM pre-contraste. Los resultados de las imágenes con contraste solas no fueron evaluadas.

En la Tabla 3, para estos puntos finales, cuando fueron leídas en combinación con imágenes sin contraste, Optimark inyectable proporcionó una mejora estadísticamente significativamente sobre la línea de base. En adición a esas medidas, las imágenes fueron evaluadas en cuanto a la confianza del lector "ciego" en el diagnóstico. Si bien hubo mejoras sobre la línea de base, el diagnóstico no fue rigurosamente confirmado.

Tabla 3: Resultados de estudios IRM sobre Sistema Nervioso Central con 0.1 mmol/kg Optimark inyectable		
Puntos Finales	Estudio A	Estudio B
	Optimark N=132†	Optimark N=129
CONSPICUIDAD		
Diferencia de promedios (a)	0.39*	0.66*
Peor	24 (18%)	24 (19%)
Igual	69 (52%)	52 (40%)
Mejor	39 (30%)	53 (41%)
DELINEACION DE BORDES		
Diferencia de promedios	0.70*	0.86*
Peor	23 (17%)	25 (19%)
Igual	55 (42%)	51 (40%)



Mejor	54 (41%)	53 (41%)
NUMERO DE LESIONES		
Diferencia de promedios		
Pre	1.8	3.0
Par (b)	2.0 [^]	3.3 [*]
Peor	9 (7%)	16 (12%)
Igual	101 (77%)	86 (67%)
Mejor	22 (16%)	27 (21%)
CONFIANZA EN NUMERO DE LESIONES		
Diferencia de promedios	0.11 [*]	0.56 [*]
Peor	19 (14%)	18 (14%)
Igual	86 (65%)	60 (47%)
Mejor	27 (20%)	51 (40%)
<p>(a) Diferencia de promedios = (Promedio lado a lado pre y post Optimark) - (Promedio pre-Optimark).</p> <p>(b) Par = Lado a lado pre y post-Optimark.</p> <p>* Estadísticamente significativo tanto para la mediana (Prueba Wilcoxon) como para la media (prueba t de muestras apareadas).</p> <p>[^] Estadísticamente significativo para la mediana (Prueba Wilcoxon)</p> <p>† Un paciente fue excluido de este análisis debido a que no se obtuvo imagen sin contraste de este paciente.</p>		



- 10691

Se realizaron dos estudios controlados sobre hígado, sobre 395 pacientes (todos ellos elegibles porque por estudios de tomografía computada con contraste resultaron altamente sospechosos de tener anomalías hepáticas). De esos 395 pacientes, 199 recibieron 0.1 mmol/kg Optimark inyectable. Los pacientes fueron escaneados pre y post-contraste IRM cubriendo la totalidad del hígado. En cada estudio, las imágenes fueron leídas por 3 lectores "ciegos" (cada uno leyó aproximadamente 1/3 de las imágenes). Usando una escala 1 a 10, las imágenes fueron evaluadas por lectores ciegos en cuanto a nivel de conspicuidad de todas las lesiones, la capacidad de delinear el borde de las lesiones del parénquima/estructuras, el número de las lesiones y la confianza en el número de lesiones. Los resultados son mostrados en la Tabla 4.

La primera fila de cada grupo de punto final representa la diferencia en el puntaje promedio de los IRM pre y post-contraste combinados respecto del puntaje promedio de IRM pre-contraste solo. También, la tabla muestra el número de pacientes cuyas imágenes IRM apareadas, fueron mejores, peores o iguales que las imágenes IRM pre-contraste. Los resultados de las imágenes con contraste solas no fueron evaluados. Tal como se muestra en la Tabla 4, con respecto a estos puntos finales, cuando son leídos en combinación con imágenes sin contraste, Optimark inyectable proveyó una mejora estadísticamente significativa sobre las imágenes sin contraste. En adición a estas medidas, las imágenes fueron evaluadas en cuanto a la confianza de los lectores "ciegos" en el diagnóstico. Si bien fue observada una mejoría con respecto a la línea de base, el ensayo no fue diseñado para confirmar rigurosamente el diagnóstico.

Tabla 4: Resultados de estudios IRM sobre hígado con 0.1 mmol/kg Optimark inyectable

Puntos Finales	Estudio C	Estudio D
	Optimark N=99	Optimark N=100
CONSPICUIDAD		
Diferencia de promedios (a)	0.77*	0.75*
Peor	21 (21%)	14 (14%)



10691

Igual	37 (37%)	50 (50%)
Mejor	41 (41%)	36 (36%)
DELINEACION DE BORDES		
Diferencia de promedios	0.77*	0.69*
Peor	21 (21%)	15 (15%)
Igual	38 (38%)	45 (45%)
Mejor	40 (40%)	40 (40%)
NUMERO DE LESIONES		
Diferencia de promedios		
Pre	2.4	3.5
Par (b)	3.0*	3.8†
Peor	13 (13%)	16 (16%)
Igual	50 (51%)	58 (58%)
Mejor	36 (36%)	26 (26%)
CONFIANZA EN NUMERO DE LESIONES		
Diferencia de promedios	1.6*	1.0*
Peor	39 (39%)	38 (38%)
Igual	2 (2%)	8 (8%)
Mejor	58 (59%)	54 (54%)
(a) Diferencia de promedios = (Promedio lado a lado pre y post Optimark) – (Promedio pre-		



10691

Optimark).

(b) Par = Lado a lado pre y post-Optimark.

* Estadísticamente significativo tanto para la mediana (Prueba Wilcoxon) como para la media (prueba t de muestras apareadas).

† Significancia estadística límite en prueba t de muestras apareadas

En un estudio subsecuente de 140 voluntarios normales se evaluó la seguridad de 0.1 mmol/kg de Optimark inyectable administrado por medio de inyector de potencia. Los resultados de las imágenes no fueron estudiados. Los voluntarios normales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir Optimark inyectado manualmente u Optimark o solución salina inyectado a 3 velocidades diferentes del inyector de potencia. A 2 mL/seg los índices de eventos adversos fueron comparables en los controles de Optimark y solución salina cuando se administraron en forma manual o por medio de inyector de potencia. En estos pequeños tamaños de muestra hubo una tendencia hacia el incremento de los eventos adversos con velocidades crecientes del inyector de potencia. No han sido evaluados pacientes con vascularidad anormal. No se ha establecido la seguridad y eficacia de velocidades mayores de 2mL/seg con el inyector de potencia

INDICACIONES Y USO

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Optimark inyectable está indicado para la obtención de imágenes de resonancia magnética en pacientes con barrera hematoencefálica anormal o vascularidad anormal del cerebro, médula espinal y tejidos asociados.



Mariana F. Bilos
ApoDERADA
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

Página 13 de 26



Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11.491
Mallinckrodt Medical Argentina Limited



-10691

HÍGADO

Optimark inyectable está indicado en la obtención de imágenes de resonancia magnética, para proveer realce de contraste y facilitar la visualización de lesiones con vascularidad anormal en hígado, en pacientes en los que se sospecha en alto grado la presencia de anomalías hepáticas estructurales por tomografía computada.

CONTRAINDICACIONES

Optimark está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia renal crónica severa (tasa de filtración glomerular $< 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)
- Lesión renal aguda
- Reacciones alérgicas o hipersensibilidad conocida al gadolinio, versetamida o cualquier ingrediente inerte de la formulación.

ADVERTENCIAS

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)

Los agentes de contraste basados en gadolinio (ACBG) aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con alteración en la eliminación de medicamentos. Evítese el uso de agentes de contraste basados en gadolinio en estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no pueda obtenerse mediante RM sin realce por contraste u otros estudios. El riesgo de FSN asociado a agentes de contraste basados en gadolinio parece ser muy elevado en pacientes con enfermedad renal crónica severa (TFG $< 30\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) así como también en pacientes con lesión renal aguda. No se debe administrar Optimark a estos pacientes. El riesgo parece ser menor para pacientes que presenten enfermedad renal crónica moderada (TFG 30 - 59 $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) y parece haber poco riesgo, si es que hay alguno, en los pacientes que presentan enfermedad renal crónica leve (TFG


Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 491
Mallinckrodt Medical Argentina Limited



60 - 89 mL/min/1,73 m²). La Fibrosis Sistémica Nefrogénica puede producir fibrosis debilitante o mortal que afecta la piel, los músculos y los órganos internos. Informe a Mallinckrodt Argentina todo diagnóstico de FSN posterior a la administración de Optimark.

Examine a los pacientes para detectar lesión renal aguda y otros cuadros que pudieran disminuir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una rápida disminución (en un plazo de horas o días) por lo general reversible de la función renal, generalmente en el contexto de una cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por medicamentos. Puede que los niveles séricos de creatinina y la TFG estimada no brinden una evaluación confiable de la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. Para pacientes con riesgo de enfermedad renal crónica (p. ej., edad >60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), se debe estimar el TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de FSN se encuentran las dosis repetidas o superiores a las recomendadas de agente de contraste a base de gadolinio y el grado de deterioro de la función renal previo a la exposición. Se debe llevar un registro del agente de contraste a base de gadolinio específico y de la dosis que se le administró al paciente. Al administrar Optimark, no exceda la dosis recomendada y permita que pase un tiempo suficiente para la eliminación del medicamento antes de volver a administrar (ver farmacología clínica y posología y administración).

Se ha observado, en estudios in vitro, que eritrocitos falciformes desoxigenados se alinean perpendicularmente a un campo magnético; esto puede provocar complicaciones vasooclusivas in vivo. El incremento del momento magnético por gadoversetamida puede potenciar el alineamiento de los eritrocitos falciformes. La administración de Optimark inyectable a pacientes con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías no ha sido estudiada.

El riesgo potencial de hemólisis luego de la administración de Optimark inyectable en pacientes con otras anemias hemolíticas no ha sido estudiado.

Pacientes que tengan antecedentes de alergia, insuficiencia renal o reacciones a fármacos, deberán observarse por varias horas después de la administración de Optimark (ver precauciones).


Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD



PRECAUCIONES

10691

GENERAL

Algunos agentes de contraste paramagnéticos pueden alterar la visualización de lesiones existentes, que son vistas en la IRM sin contraste. Esto puede ser debido a los efectos del agente de contraste paramagnético, los parámetros de imagen, errores en el registro, etc. DEBERA TENERSE CUIDADO CUANDO SE REALICE UNA INTERPRETACION CON REALCE DE CONTRASTE EN AUSENCIA DE UNA IRM NO REALZADA COMPLEMENTARIA.

Debido a que la gadoversetamida es eliminada del organismo por filtración glomerular, deberá tenerse cuidado en pacientes con alteración de la función renal (TFG $>30 < 90$ mL/min/1,73m²). No han sido estudiados ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal. Se ha demostrado que Optimark inyectable puede ser removido del organismo por hemodiálisis (ver farmacología clínica, eliminación y poblaciones especiales, insuficiencia renal).

La posibilidad de una reacción, incluyendo una reacción seria, amenazante de vida, fatal, anafilactoidea o una reacción cardiovascular, u otra reacción idiosincráticas debería ser considerada siempre, especialmente en aquellos pacientes con hipersensibilidad clínica conocida, una historia de asma u otras alteraciones respiratorias (ver reacciones adversas).

Repetición de procedimientos: No se ha estudiado la seguridad de la administración de dosis repetidas.

Los procedimientos diagnósticos que involucran el uso de agentes de contraste IMR deberían ser conducidos bajo la supervisión de un médico con entrenamiento previo y conocimiento exhaustivo del procedimiento a ser realizado. Deberá disponerse de un sector adecuado para lidiar con cualquier complicación del procedimiento, así como también para un tratamiento de emergencia de reacciones severas al contraste propiamente dicho.



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE **10691**

Los pacientes que fueran a recibir inyección de Optimark inyectable deben ser instruidos anteriormente para:

- 1 Informar al médico o profesional sanitario si está embarazada o amamantado (ver precauciones, embarazo categoría C y lactancia).
- 2 Informar a su médico o profesional sanitario si tiene una historia de enfermedad renal o hepática, anemia, hemoglobinopatías, o enfermedades que afecten los glóbulos rojos.
- 3 Informar a su médico o profesional sanitario si tiene una historia de asma o alteraciones respiratorias alérgicas, epilepsia o enfermedad cardíaca.
- 4 Informar a su médico o profesional sanitario de todas las medicaciones que esté tomando.
- 5 Informar a su médico o profesional sanitario si se le ha administrado recientemente un ACBG.

Los ACBG (agentes de contraste a base de gadolinio) aumentan el riesgo de FSN entre los pacientes que presenten alteración en la eliminación de medicamentos. Para asesorar a los pacientes que tienen riesgo de FSN se deben:

- Describir las manifestaciones clínicas de la fibrosis sistémica nefrogenica
- Describir los procedimientos para detectar insuficiencia renal

Instruya a los pacientes para que contacten a su médico si presentan signos o síntomas de FSN luego de la administración de Optimark, tales como ardor, picazón, inflamación, descamación, endurecimiento y tirantez de la piel, parches rojos u oscuros en la piel, rigidez en articulaciones con problemas para mover, flexionar o estirar los brazos, manos, piernas o pies, dolor en los huesos de las caderas o en las costillas, o debilidad muscular.

CONSULTE A SU MEDICO.



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No han sido estudiadas interacciones con otros agentes de contraste y otras drogas.

INTERACCIONES CON TEST DE LABORATORIO

Se ha observado la interferencia de Optimark inyectable en la medición de iones séricos, cobre y zinc. Optimark inyectable provoca interferencia en la medición de calcio sérico al usar el método colorimétrico basado en orto-cresolftaleína complexona (OCP). En presencia de Optimark inyectable, el método OCP produce un valor bajo de calcio sérico que es erróneo. La magnitud de los valores son proporcionales a la concentración de Optimark inyectable en la sangre, los valores precisos se pueden obtener transcurridos aproximadamente 90 minutos después de la inyección. En pacientes que sufren insuficiencia renal, la velocidad de eliminación de Optimark inyectable disminuye y la interferencia en la determinación de calcio por OCP se prolonga. El sistema de tintura Arsenazo III, o los métodos de espectrometría de masa con plasma de acoplamiento inductivo para detección de calcio no se ven afectados por Optimark inyectable.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y ALTERACIÓN DE LA FERTILIDAD

No han sido realizados estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de gadoversetamida. Los resultados de los siguientes ensayos genotóxicos fueron negativos: ensayo de mutación reversa Salmonella/E. Coli (test de Ames); ensayo de mutagénesis de linfoma de ratón; y ensayo in vivo de micronúcleo mamífero. El ensayo de aberración cromosómica CHO sin activación metabólica fue positivo.

Optimark inyectable administrado a ratas en un estudio de fertilidad demostró producir una reducción irreversible y degeneración de espermatozoides en testículos y epidídimo y alterar la fertilidad en machos, luego de una dosis intravenosa de 2.0 mmol/kg/día (4 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal) durante 7 semanas. Estos efectos no fueron observados en dosis de 0.5 mmol/kg/día (una vez la dosis humana en base a área de superficie corporal).

En un estudio separado de dosis repetidas por 28 días en ratas, Optimark inyectable produjo una reducción irreversible del peso del órgano reproductor masculino, degeneración del epite-



- 10691

lio germinal de los testículos, presencia de células germinales en epidídimo y reducción en el recuento de espermatozoides, luego de una dosis intravenosa de 3.0 mmol/kg/día (6 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal). Estos efectos no fueron observados con dosis de 0.6 mmol/kg/día (una vez la dosis humana en base a área de superficie corporal). Estos efectos tampoco fueron observados en estudios similares conducidos en perros.

En un estudio de dosis única en ratas, Optimark inyectable no produjo efectos adversos sobre el sistema reproductivo de machos 24 horas y 14 días después de la administración intravenosa de 0.5 a 15 mmol/kg (1 a 25 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal).

EMBARAZO – CATEGORIA C

Optimark inyectable redujo el peso de neonatos desde el nacimiento hasta el destete, con dosis maternas de 0.5 mmol/kg/día (una vez la dosis humana en base a área de superficie corporal), durante 5 semanas (incluyendo la gestación) y dosis paternas de 0.5 mmol/kg/día durante 12 semanas. Este efecto no fue observado con dosis de 0.1 mmol/kg/día (0.2 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal). No se observó toxicidad materna con ninguna de las dosis.

Optimark inyectable causó un peso fetal promedio reducido, lobulación hepática anormal, osificación demorada de esternón y desarrollo de comportamiento atrasado en fetos a partir de ratas hembras dosificadas con 4.9 mmol/kg/día (10 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal) en los días 7 a 17 de la gestación. Estos efectos no fueron observados con dosis de 0.7 mmol/kg/día (1 vez la dosis humana en base a área de superficie corporal). Se observó toxicidad maternal con dosis de 4.9 mmol/kg/día.

Optimark inyectable causó curvaturas en los miembros anteriores y cambios cardiovasculares en fetos de conejos hembras dosificadas con 0.4 a 1.6 mmol/kg/día (respectivamente, 1 y 4 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal) en los días de gestación 6 a 18. Los cambios cardiovasculares fueron: arterias torácicas malformadas, defectos en el septo, y ventrículo anormal. Estos efectos no fueron observados con dosis de 0.1 mmol/kg/día (0.3 veces la dosis humana en base a área de superficie corporal). No se observó toxicidad materna con ninguna de las dosis.



Mallinckrodt Medical Argentina Limited

- 10691

No fueron conducidos estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Optimark inyectable debería ser usado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

Optimark inyectable marcado con ¹⁵³Gd fue excretado en la leche de ratas lactantes que recibieron una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg. Las mujeres deberán discontinuar la lactancia y descartar la leche materna hasta 72 horas después de la administración de Optimark inyectable (ver farmacología clínica, distribución).

USO PEDIATRICO


No ha sido establecida la seguridad y efectividad de Optimark inyectable en pacientes pediátricos. Los pacientes pediátricos pueden ser especialmente vulnerables a las reacciones adversas de los agentes de contraste a base de gadolinio debido a inmadurez renal y/o insuficiencia renal no reconocida.

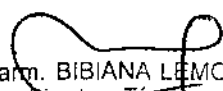
EFFECTOS ADVERSOS

Un total de 1309 sujetos (24 voluntarios saludables y 1285 pacientes) recibieron Optimark inyectable y 46 sujetos recibieron placebo (solución salina). De los 1309 sujetos que recibieron Optimark inyectable, 680 (52%) fueron hombres y 629 (48%) fueron mujeres, con una edad promedio de 50 años (rango 12 a 85 años). En esta población, hubieron 1102 (84%) blancos, 116 (9%) negros, 33 (3%) asiáticos y 58 (4%) sujetos y pacientes de otros grupos raciales.

En los ensayos clínicos hubo 8 eventos adversos serios y 1 muerte. La muerte ocurrió en un paciente con enfermedad multisistémica avanzada y pareció ser debida a la enfermedad subyacente. Seis de los 8 eventos serios aparecieron relacionados a la enfermedad subyacente. Dos pacientes sufrieron parestesia persistente o entumecimiento de etiología desconocida que requirió hospitalización para evaluaciones diagnosticas o tratamiento.

Página 20 de 26


Mariana F. Bilos
Aprobada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11.491
Mallinckrodt Medical Argentina Limited



- 10691

De los 1309 sujetos, 460 (35%) reportaron al menos una reacción adversa de un total de 997 eventos adversos; y 22 (47.8%) de los 46 sujetos que recibieron placebo reportaron al menos un evento adverso de un total de 81 eventos adversos.

Los eventos adversos más comúnmente notados fueron jaqueca (9.4%), vasodilatación (6.4%), alteración del gusto (6.2%), mareos (3.7%), náuseas (3.2%) y parestesia (2.2%). Todos los eventos adversos reportados en 1% o más de los pacientes son listados en la Tabla 5. De los sujetos y pacientes que experimentaron eventos adversos, 95.8% de estos eventos fueron de intensidad leve a moderada después de la administración de Optimark inyectable.

Tabla 5: Resumen de eventos adversos experimentados por $\geq 1\%$ de los pacientes	
Sistema de organos o tipo de evento	Optimark (N = 1309)
Número de pacientes con uno o más eventos adversos	460 (35.1%)
Número total de eventos adversos	997
Pacientes con discomfort asociado a la inyección	345 (26.4%)
Cuerpo en su totalidad	193 (14.7%)
Jaqueca	123 (9.4%)
Dolor abdominal	24 (1.8%)
Astenia	20 (1.5%)
Dolor de espalda	16 (1.2%)
Dolor	13 (1.0%)
Cardiovascular	103 (7.9%)
Vasodilatación	84 (6.4%)
Digestivo	99 (7.6%)
Náuseas	42 (3.2%)
Diarrea	25 (1.9%)
Dispepsia	16 (1.2%)
Sitio de inyección	35 (2.7%)
Reacción en el sitio de inyección	20 (1.5%)
Musculo-esquelético	18 (1.4%)
Sistema Nervioso	109 (8.3%)
Mareos	49 (3.7%)



Tabla 5: Resumen de eventos adversos experimentados por $\geq 1\%$ de los pacientes	
Parestesia	29 (2.2%)
Respiratorio	46 (3.5%)
Rinitis	20 (1.5%)
Piel y apéndices	37 (2.8%)
Sentidos especiales	96 (7.3%)
Alteración del gusto	81 (6.2%)

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 1% de los pacientes:

Cuerpo en su totalidad: reacciones alérgicas, edema facial, fiebre, síntomas gripales, malestar, descarga mucosa, rigidez de cuello, dolor de cuello, dolor pélvico, sudoración excesiva.

Cardiovascular: Arritmia, dolor de pecho, hipertensión, hipotensión, palidez, palpitaciones, síncope, taquicardia, vasoespasmo.

Digestivo: Anorexia, aumento del apetito, constipación, sequedad bucal, disfagia, eructos, flatulencia, aumento de la salivación, sed, vómitos.

Hemático y linfático: Trombocitopenia.

Metabólico y nutricional: Aumento de creatinina, edema, hipercalcemia, hiperglicemia, hipoglicemia, hiponatremia.

Músculo-esquelético: Artralgia, calambres en las piernas, mialgia, miastenia, espasmos.

Sistema nervioso: Agitación, ansiedad, confusión, despersonalización, diplopía, distonía, alucinaciones, hipertonía, hiperestesia, nerviosismo, somnolencia, temblores, vértigo.

Sistema respiratorio: Asma, tos, disnea, epistaxis, hemoptisis, laringitis, faringitis, sinusitis, alteración de la voz.



10691

Piel y apéndices: Reacción en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, eritema multiforme, prurito, rash máculo-papular y vesículo-bulboso, sequedad de piel, tromboflebitis, inflamación en el sitio de la inyección, urticaria.

Sentidos especiales: Ambliopía, conjuntivitis, hiperacusia, parosmia, tinitus.

Urogenital: Disuria, oliguria, frecuencia urinaria.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la post-aprobación del uso de Optimark. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con Optimark.

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) (ver ADVERTENCIAS); reacciones de hipersensibilidad, incluyendo broncoespasmo y edema laríngeo / faríngeo; y convulsiones.

SOBREDOSIS

No han sido reportadas las consecuencias clínicas de la sobredosis con Optimark inyectable. El tratamiento de una sobredosis está dirigido hacia el soporte de las funciones vitales y pronta institución de terapia sintomática. Optimark inyectable ha mostrado ser dializable (ver farmacología clínica).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.



DOSIS Y ADMINISTRACION

Optimark inyectable deberá ser administrada como una inyección intravenosa periférica en bolo, a una dosis de 0.2 mL/kg (0.1 mmol/kg) y a una tasa de 1 a 2 mL/segundo administrado manualmente o por medio de inyector de potencia.

Tabla 6: Tabla de dosis para Optimark inyectable		
Peso corporal		0.1 mmol/kg
Kilos (kg)	Libras (lb)	Volumen (mL)
40	88	8.0
50	110	10.0
60	132	12.0
70	154	14.0
80	176	16.0
90	198	18.0
100	220	20.0
110	242	22.0
120	264	24.0
130	286	26.0
140	308	28.0
150	330	30.0

IMAGEN

El procedimiento de obtención de imágenes deberá ser completado dentro de la hora siguiente de la inyección de Optimark inyectable. La seguridad de la inyección de dosis repetidas no ha sido estudiada. Las IRM con Optimark inyectable deberán ser interpretadas en comparación con IRM sin realce de contraste (ver farmacología clínica, farmacodinamia y ensayos clínicos).



10691

MANIPULEO DEL PRODUCTO

Los productos parenterales deberán ser inspeccionados visualmente para detectar partículas en suspensión y decoloración, antes de la administración. No usar la solución si el contenido está decolorado o presenta materia suspendida.

No deberá mezclarse medicaciones concurrentes o nutrición parenteral con agentes de contraste y no deberían ser administrados en la misma línea intravenosa debido al potencial de incompatibilidad química.

Cuando se inyecte Optimark inyectable utilizando una jeringa descartable, el contraste deberá ser extraído del envase en la jeringa y utilizado inmediatamente.

Este producto no ha sido evaluado para ser usado en angiografía por resonancia magnética.

Optimark inyectable deberá ser extraído dentro de la jeringa y administrado usando técnicas estériles. Si no se utiliza equipo descartable, deberá tenerse cuidado escrupuloso para prevenir la contaminación residual con trazas de agentes limpiadores. Para asegurar la inyección completa del medio de contraste, la inyección deberá ser seguida de 5 mL de solución salina normal. Las porciones no usadas deberán ser descartadas.

PRESENTACION

Optimark inyectable es una solución límpida, incolora a ligeramente amarillenta, que contiene 330.9 mg/mL (0.5 mmol/mL) de gadoversetamida. Optimark inyectable se presenta en viales de 10 mL, conteniendo 10 mL de solución y también en viales de 20 mL, que contienen 15 mL de solución. Cada vial de dosis única presenta un tapón de goma y precinto de aluminio y el contenido es estéril. Optimark inyectable también se presenta en jeringas prellenadas de 10mL, 15 mL, 20 mL o 30 mL que contienen dichos volúmenes de solución. Cada jeringa está sellada con tapón de goma y su contenido es estéril. Los viales y jeringas están contenidos en estuches con las siguientes configuraciones:

Viales de vidrio de 10 mL en cajas contenedoras de 10 unidades

Viales de vidrio de 15 mL en cajas contenedoras de 10 unidades

Página 25 de 26



Mariana F. Bilos
Aptoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD



Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11 494
Mallinckrodt Medical Argentina Limited

Mallinckrodt Medical Argentina Limited



10691

Jeringas plásticas prellenadas de 10 mL en cajas contenedoras de 10 unidades
Jeringas plásticas prellenadas de 15 mL en cajas contenedoras de 10 unidades
Jeringas plásticas prellenadas de 20 mL en cajas contenedoras de 10 unidades
Jeringas plásticas prellenadas de 30 mL en cajas contenedoras de 10 unidades

CONSERVACION


Conservar a temperatura ambiental controlada (20° a 25° C), ver USP "temperatura ambiental controlada" y protegido de la luz y la congelación. Optimark inyectable puede ser almacenado a 37°C durante un plazo de un mes como máximo en un calefactor de medios de contraste que funcione por circulación de aire caliente. Para períodos superiores a un mes: almacenar a una temperatura entre 20°C y 25° C.

Mantener fuera del alcance de los niños. Venta bajo receta. Producto de Diagnostico de uso in vivo autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Certificado N° 004256 Elaborado por Mallinckrodt Inc., St. Louis, MO 63134, EEUU. Industria Norteamericana. Importado por Mallinckrodt Medical Argentina Ltd., Agüero 351 (C1171ABC), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 4863-5300. Directora Técnica: Bibiana Lemos - Farmacéutica.

Fecha de última revisión:




Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11 491
Mallinckrodt Medical Argentina Limited