



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

DISPOSICIÓN N° 3591

BUENOS AIRES, 05 MAY 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-1885-14-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MALLINCKRODT MEDICAL ARGENTINA LTD solicita la autorización de nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada OPTIMARK/ GADOVERSETAMIDA, forma farmacéutica: SOLUCION ESTÉRIL, autorizado por el certificado N° 004256.

Que el proyecto presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que a fojas 240 de las actuaciones referenciadas en el visto de la presente, obran el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos Y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Or. Mel

[Handwritten signature]



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

DISPOSICIÓN N° 3591

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma MALLINCKRODT MEDICAL ARGENTINA LTD los proyectos de prospectos presentados para la especialidad medicinal denominada OPTIMARK/ GADOVERSETAMIDA, forma farmacéutica SOLUCION ESTÉRIL, autorizada por el certificado N° 004256, cuyos textos obran a fojas prospectos: 149 a 170, 171 a 192 y 193 a 214; desglosándose los correspondientes a fojas 149 a 170.

ARTÍCULO 2º- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 004256, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1885-14-4

DISPOSICIÓN N°

3591

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



03 MAY 2015

PROYECTO DE PROSPECTO

OPTIMARK**INYECCION DE GADOVERSETAMIDA**

Industria Norteamericana

Solución estéril - Sólo para inyección intravenosa

DESCRIPCION

OptiMARK (Inyección de gadoversetamida) es una formulación de un quelato de gadolinio noiónico de bismetoxietilamida del ácido dietilentriamina pentaacético, a ser usada en imágenes de resonancia magnética (MRI). La inyección de OptiMARK es sólo para uso intravenoso.

OptiMARK es una solución acuosa de gadoversetamida, estéril, no pirogénica, límpida, incolora a color amarillo pálido. No contiene conservadores. Cada ml de OptiMARK 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 o ácido clorhídrico para ajuste del pH.


OptiMARK es químicamente el [8.11-bis(carboximetil)14-[2-[(2-metoxietil)amino-2-oxoetoxil]-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 $C_{20}H_{34}N_5O_{10}Gd$.

OptiMARK tiene un pH comprendido entre 5.5 y 7.5 y los datos físicoquímicos pertinentes son provistos a continuación:



Mariela F. Bilos
ADO: 11.491

Mallinckrodt Medical Argentina LTD



Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11.491

Mallinckrodt Medical Argentina Limited

Tabla 1: Datos fisicoquímicos	
Osmolalidad (mOsm/kg agua) @ 37°C	1110
Viscosidad (cP)	
> @20°C	3.1
> @37°C	2.0
Densidad (g/ml) @25°C	1,160

OptiMARK 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.
Acido clorhídrico	c.s.
Agua para inyectables	c.s.p. 1 ml

ACCION TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Sistema Nervioso Central: OptiMARK está indicado para la obtención de imágenes de resonancia magnética en pacientes con barrera hematoencefálica anormal o vascularidad anormal del cerebro, médula y tejidos asociados.

Hígado: OptiMARK está indicado en la obtención de imágenes de resonancia magnética, para proveer 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.

Manzana F. Bilos
Apostrada

Mallinckrodt Medical Argentina LTD

FARMACOLOGIA CLINICA

General

OptiMARK contiene gadoversetamida, un complejo formado entre un agente quelante (verse-tamida) 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 ^{153}Gd , la radiactividad fue detectada en placenta, feto y leche materna. El volumen de distribución, en el estado estacionario, de gadoversetamida en sujetos normales es 162 ± 25 ml/kg, prácticamente equivalente al del agua extracelular.

Metabolismo

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 radiactivo [^{153}Gd] son eliminados en las heces. En anefria experimentalmente inducida en ratas, la excreción hepatobiliar no compensó significativamente por la ausencia de eliminación renal. 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.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg de OptiMARK 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 mostró 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.

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 gadoversetamida fue de 93.2 ± 17.1 ml/min, o 48% del clearance de creatinina (194 ± 18.6 ml/minuto, usando una membrana PMMA de alto flujo).

Insuficiencia hepática: Una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg de OptiMARK fue administrada a 4 pacientes (2 hombres y 2 mujeres) con alteración 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).


Mariana F. Bilos
Apod. 12.12.12
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11.431
Mallinckrodt Medical Argentina Limited

35991



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

Género

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

Edad

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.

Interacciones droga-droga

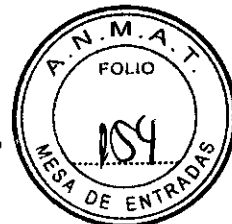
No han sido estudiadas.

Efectos dietarios

No han sido estudiados.

Farmacodinámica

En imágenes de resonancia magnética (MRI), 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 (T $_1$) y 3) variación de spin-spin o tiempo de



relajación transversa (T_2). Cuando se coloca en un campo magnético, la gadoversetamida disminuye los tiempos de relajación T_1 y T_2 en tejidos en los cuales se acumula. En las dosis recomendadas, el efecto es primariamente sobre el tiempo de relajación T_1 , y produce un incremento en la intensidad de la señal (brillo).

OptiMARK no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta, no se acumula en cerebro normal o en lesiones que tienen una barrera hematoencefálica normal (ejemplo: quistes, escaras post-quirúrgicas maduras, etc.). Sin embargo, la interrupción de la barrera hematoencefálica o la vascularización anormal permiten la acumulación de OptiMARK en los espacios extravasculares de las lesiones tales como neoplasmas, abscesos o infartos subagudos. Los parámetros farmacocinéticos de OptiMARK en varias lesiones son desconocidos.

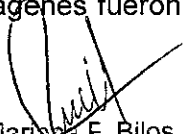
ENSAYOS CLINICOS

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. De los 461 pacientes que recibieron OptiMARK, 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 MRI sin contraste y con OptiMARK combinados versus sin contraste MRI solo.

En dos estudios controlados sobre el sistema nervioso central (SNC), de los 395 pacientes se suponía en alto grado que tenían alteraciones del SNC y una entrada anormal de contraste MRI. Luego de enrolarlos, los pacientes fueron randomizados para recibir evaluaciones repetidas de MRI con OptiMARK o con 0.1 mmol/kg de un agente de contraste aprobado, a base de gadolinio. De estos 395 pacientes, 262 recibieron OptiMARK 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 que fueron enrolados en 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 en cuanto a las siguientes características, usan-

Rp
CN


Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD



do una escala de 1:10: 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 características representa la diferencia entre el puntaje promedio y los puntajes pre- y post-contraste combinados a partir del puntaje promedio de pre-contraste solo. También la tabla muestra el número de pacientes cuyas imágenes MRI apareadas fueron mejores, peores o iguales que la imagen pre-contraste MRI. Los resultados de las imágenes con contraste solas no fueron evaluadas. En la Tabla 3, con respecto a estas características, cuando fueron leídas en combinación con imágenes sin contraste, OptiMARK proporcionó una mejora estadísticamente significativa 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 MRI sobre Sistema Nervioso Central con OptiMARK		
Características	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%)
Características	Estudio A	Estudio B

33599-1



	OptiMARK N=132 [☞]	OptiMARK N=129
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%)

(a) Diferencia de promedios = (Promedio lado a lado pre y post OptiMARK) – (Promedio pre-OptiMARK).

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

* Estadísticamente significativo tanto para la mediana (Wilcoxon test) como para la media (test de pares).

▲ Estadísticamente significativo para la mediana (Wilcoxon test)

☞ Un paciente fue excluido de este análisis debido a que no se obtuvo imagen sin contraste de este paciente.

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 OptiMARK. Los pacientes tuvieron determinaciones MRI pre y post-contraste. Las determinaciones MRI cubrieron 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 1-10, las imágenes fueron evaluadas en cuanto a nivel de conspicuidad de las lesiones, la capacidad de delinear el borde de las lesiones del parénquima/estructuras, el número de lesiones y la confianza en el número de lesiones. Los resultados son mostrados en la Tabla 4.

La primera fila en cada grupo de características representa la diferencia en el puntaje promedio de los combinados pre y post-contraste a partir del puntaje promedio de pre-contraste solo. También, la tabla muestra el número de pacientes cuyas imágenes MRI apareadas, fueron mejores, peores o iguales que las imágenes pre-contraste MRI. Los resultados de las imágenes con contraste solas no fueron evaluados. Tal como se muestra en la Tabla 4, con respecto a esas características, cuando son leídas en combinación con imágenes sin contraste, OptiMARK 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.

Mariana F. Bilos
Apo. Gerada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

Tabla 4: Resultados de estudios MRI sobre hígado con OptiMARK		
Características	Estudio C	Estudio D
	OptiMARK N=99	OptiMARK N=100
CONSPICUIDAD		
Diferencia de promedios (a)	0.77*	0.75*
Peor	21 (21%)	14 (14%)
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 (50%)	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-OptiMARK).

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

* Estadísticamente significativo tanto para la mediana (Wilcoxon test) como para la media (test de pares).

☞ Significancia estadística límite en test por pares.

En un estudio subsecuente de 140 voluntarios normales se evaluó la seguridad de 0,1 mmol/kg de OptiMARK administrado por medio de inyector de potencia. Los resultados de las imágenes no fueron estudiados. Los voluntarios normales fueron randomizados para recibir

Mariana E. Bilos
Apothecaria

Mallinckrodt Medical Argentina LTD

3591



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 2 ml/seg con el inyector de potencia.

DOSIS Y ADMINISTRACION

OptiMARK 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 5: Tabla de dosis para OptiMARK		
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 por resonancia deberá ser completado dentro de la hora siguiente a la inyección de OptiMARK. La seguridad de la inyección de dosis repetidas

no ha sido estudiada. Las imágenes obtenidas con OptiMARK deberán ser interpretadas en comparación con imágenes no contrastadas de MRI.

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 deberán 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 utilizando una jeringa descartable, el contraste deberá ser extraído del envase en la jeringa y utilizando inmediatamente.

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


OptiMARK 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.

El vial por 50 ml es utilizado como un envase de dosis múltiples con un dispositivo de transferencia apropiado para llenar jeringas estériles vacías.

La transferencia de Optimark inyectable del envase multidosis debe hacerse en un área de trabajo aséptica como una cabina de flujo laminar usando una técnica aséptica apropiada.

Una vez que el envase es pinchado, no debe ser retirado del área de trabajo aséptica durante el período de uso de de 4 horas.

El contenido del envase debe ser usado dentro de las 4 horas luego del pinchazo inicial del mismo.


Mariana F. Bilos
Apo. Gerencia

Mallinckrodt Medical Argentina LTD


Farm. BIBIANA LEMOS
Directora Técnica
M.N. 11.491





Cualquier porción de Optimark inyectable no utilizada debe descartarse 4 horas después del pinchazo inicial del envase.

Las tubuladuras intravenosas y las jeringas usadas para la administración de Optimark inyectable deben descartarse cuando se concluye el examen radiológico.

CONTRAINDICACIONES

OptiMARK está contraindicado en pacientes con reacciones alérgicas o hipersensibilidad conocida al gadolinio, versetamida o cualquier ingrediente inerte de la formulación.


Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodamida: La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²) solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio- riesgo para cada paciente individual.

ADVERTENCIAS

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

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

Los pacientes con historia de alergia, insuficiencia renal o reacciones a drogas deberían ser observados por algunas horas luego de la administración del producto.


Mariana F. Bilos
Ahorera de
Mallinckrodt Medical Argentina LTD



Existe alto riesgo de padecer "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" después de la administración de estos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear en pacientes con insuficiencia renal severa aguda o crónica (filtración glomerular 30/ml/min/1,73 m2) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier grado de severidad debido al síndrome hepato/renal o en período perioperatorio para trasplante de hígado.

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica es una enfermedad debilitante y, en algunos casos puede ser fatal; generalmente afecta la piel, los músculos y algunos órganos internos.

PRECAUCIONES

Generales

Algunos agentes de contraste paramagnéticos pueden alterar la visualización de lesiones existentes, que son vistas sin contraste de resonancia. 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 EN AUSENCIA DE UNA IMAGEN DE RESONANCIA NO CONTRASTADA.**

Debido a que la gadoversetamida es eliminada del organismo por filtración glomerular, deberá tenerse cuidado en pacientes con alteración de la función renal. No han sido estudiados ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal. Puede requerirse diálisis para eliminar el OptiMARK si éste es administrado a pacientes con disfunción renal significativa. Se ha demostrado que OptiMARK puede ser removido del organismo por hemodiálisis.

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

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

Mariana E. Bilos
Apo. 1er piso
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

Los procedimientos diagnósticos que involucran el uso de agentes de contraste MRI deberían ser conducidos bajo la supervisión de un médico con entrenamiento y conocimiento acabado 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.

El riesgo para el desarrollo de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido, por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtración glomerular 30-59 ml/min/ 1,73 m2).

En recién nacidos e infantes hasta 1 año de edad solo debe utilizarse después de una cuidadosa consideración debido a la inmadurez de la función renal.

Se debe evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio a menos que la información diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin contraste. Al administrar gadolinio no debe excederse la dosis recomendada. Debe permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio antes de cualquier readministración.

Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee el gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o pruebas de laboratorio las cuales medirán la función renal.

El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la Fibrosis Sistémica Nefrogénica es variable pudiendo ir de días a meses.

Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la Fibrosis Sistémica Nefrogénica.

Para los pacientes que realizan hemodiálisis, los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar realizar inmediatamente hemodiálisis luego de la administración de gadolinio para aumentar la eliminación del agente de contraste. De la primera a tercera

sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96% y 99%. No obstante se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la Fibrosis Sistémica nefrogénica.

Se desconoce el riesgo para desarrollar Fibrosis Sistema Nefrónica entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal.

Información para el paciente

Los pacientes que reciban OptiMARK deberían ser instruidos antes de la inyección para:

- Informar al médico si está embarazada o amamantando.
- Informar a su médico si tiene una historia de enfermedad renal, anemia, hemoglobinopatías, o enfermedades que afecten los glóbulos rojos.
- Informar a su médico si tiene una historia de asma o alteraciones respiratorias alérgicas, epilepsia o enfermedad cardíaca.
- Informar a su médico de todas las medicaciones que esté tomando
- Informar a su médico si han recibido agentes de contraste a base de gadolinio
- Consulte 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.

Interacciones medicamentosas

No han sido estudiadas interacciones con otros agentes de contraste.



Mariana F. Bilos
Apo Terapeuta
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

Rep. f.

Interacciones con test de laboratorio

Han sido observados cambios transitorios en hierro, calcio, cobre y zinc séricos. El significado clínico es desconocido. OptiMARK ha demostrado causar interferencia colorimétrica con la determinación de calcio que resulta en una disminución aparente de las concentraciones séricas.

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 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 administrado a ratas en un estudio de fertilidad demostró producir una reducción irreversible y degeneración de espermatocitos 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 produjo una reducción irreversible de los pesos del órgano reproductor masculino, degeneración del epitelio 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 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).


Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

EMBARAZO – CATEGORIA C

OptiMARK redujo el peso de neonatos desde el nacimiento, 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 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 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.

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

MADRES EN PERIODO DE LACTANCIA

OptiMARK 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.


Mariana F. Bilos
Aporerada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD



USO PEDIATRICO

No ha sido establecida la seguridad y efectividad de OptiMARK en pacientes pediátricos.

EFFECTOS ADVERSOS

Un total de 1309 sujetos (24 voluntarios saludables y 1285 pacientes) recibieron OptiMARK y 46 sujetos recibieron placebo (solución salina). De los 1309 sujetos que recibieron OptiMARK680 (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%) de blancos, 116 (9%) de negros, 33 (3%) de asiáticos y 58 (4%) de 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 u obnubilación de etiología desconocida que requirió hospitalización para evaluaciones diagnósticas o tratamiento.

De los 1309 sujetos, 460 (35%) reportaron al menos una reacción adversa de un total de 997 efectos 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 efectos 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 6. De los sujetos y pacientes que experimentaron eventos adversos, 95.8% de estos efectos fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla 6: Resumen de eventos adversos experimentados por $\geq 1\%$ de los pacientes	
Sistema o tipo de evento	OptiMARK (N = 1309)
Número de pacientes con uno o más efectos adversos	460 (35.1%)
Número total de eventos adversos	997
Pacientes con disconfort asociado a la inyección	345 (26.4%)



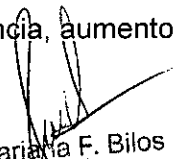
Tabla 6: Resumen de eventos adversos experimentados por $\geq 1\%$ de los pacientes	
Cuerpo en su totalidad	193 (14.7%)
> Jaqueca	123 (9.4%)
> Dolor abdominal	24 (1.8%)
> Astenia	20 (1.5%)
> Dolor de espalda	16 (1.2%)
> Dolor	13 (1.0%)
Cardiovascular	103 (7.9%)
> Vasodilatación	84 (6.4%)
Digestivo	99 (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%)
> 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.


Mariana F. Bilos
Apostrada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

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, hipostesia, nerviosismo, somnolencia, temblores, vértigo.

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

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 inyección, urticaria.

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

Urogenital: Disuria, oliguria, frecuencia urinaria.

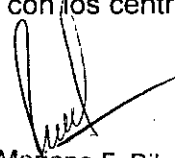
Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de OptiMARK™ después de su aprobación. Debido a que los informes de estas reacciones son emitidos por una población de tamaño incierto de forma voluntaria, no siempre es posible estimar con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal con OptiMARK™. Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF) (ver ADVERTENCIAS): reacciones de hipersensibilidad entre las que se incluye broncoespasmo y edema laríngeo/faríngeo y convulsiones.

SOBREDOSIS

No han sido reportadas las consecuencias clínicas de la sobredosis con OptiMARK. El tratamiento de una sobredosis está dirigido hacia el soporte de las funciones vitales y la pronta institución de terapia sintomática. OptiMARK ha mostrado ser dializable.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología


Mariana F. Bilos
Apojerada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD

Mallinckrodt Medical Argentina Ltd.




Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION

OptiMARK es una solución límpida, incolora a ligeramente amarillenta, que contiene 330.9 mg/ml (0.5 mmol/ml) de gadoversetamida. OptiMARK se presenta en viales de 10 ml, conteniendo 5 ml ó 10 ml de solución y también en viales de 20 ml, que contienen 15 ml ó 20 ml de solución. Cada vial de dosis única presenta un tapón de goma y guarnición de aluminio y el contenido es estéril. OptiMARK también se presenta en jeringas de 10 ml, 15 ml, 20 ml ó 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:


Mariana F. Bilos
Apoderada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


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

3591



Contenido	N° unidades/envase
Vial de 5 ml	1 y 10 viales
Vial de 10 ml	1 y 10 viales
Vial de 15 ml	1 y 10 viales
Vial de 20 ml	1 y 10 viales
Jeringa de 10 ml	1 y 10 jeringas
Jeringa de 15 ml	1 y 10 jeringas
Jeringa de 20 ml	1 y 10 jeringas
Jeringa de 30 ml	1 y 10 jeringas

OptiMARK se presenta además en viales multidosis de 50 ml, conteniendo 50 ml de solución en envases por 1 y 5 viales. Cada vial presenta un tapón de goma y guarnición de aluminio y el contenido es estéril.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente controlada (20° a 25°C) y protegido de la luz y el congelamiento.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Producto de diagnóstico 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, U.S.A.
Importado por Mallinckrodt Medica Argentina Ltd., Agüero 351, Ciudad de Buenos Aires.
Teléfono: 4863-5300
Directora Técnica: Bibana Lemos – Farmacéutica



Mariana F. Bilos
Abocejada
Mallinckrodt Medical Argentina LTD


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