

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GADOVIST® 1.0 mmol / ml enjektabl solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her 1 ml 1.0 mmol gadobutrol (604.72 mg gadobutrole eşdeğer) içerir.

Yardımcı madde(ler): Her 1 ml 0.00056 mmol (0.013 mg'a eşdeğer) sodyum içermektedir (bakınız bölüm "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Yardımcı maddelerin tüm listesi için 6.1Yardımcı maddelerin listesi'ne bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl solüsyon içeren flakon.

Berrak, renksiz ila açık sarı renkte çözelti.

1.0 mmol/ml'lik GADOVIST enjeksiyon çözeltisinin aşağıda sıralanan fizikokimyasal özellikleri şunlardır:

37°C'deki ozmolarite: 1117 mOsm/l çözelti

37°C'de ozmolalite: 1603 mOsm/kg H₂O

Solüsyonun pH'sı: 6.6 – 8.0

37°C'de viskozite: 4.96 mPa.s

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Bu tıbbi ürün, sadece diagnostik kullanım içindir.

GADOVIST; erişkinler ve zamanında doğan bebekler dâhil her yaştan çocuklarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

Tüm vücut için kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG):

- Kranial ve spinal görüntülemelerde kontrast artışı (MRG)

Primer ve sekonder tümörler, enflamatuvar ve demiyelinizan hastalıklar gibi durumlarda, ekstraselüler alanın genişlemesi ya da perfüzyon değişiklikleriyle kan-beyin engelinin ortadan kalkması ve geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak, GADOVIST enjeksiyonunu takiben elde edilen diagnostik verilerin, kontrastsız MR görüntülemeyle karşılaştırıldığında daha üstün olduğu görülmektedir.

Spinal MR incelemelerinde özel endikasyonlar: İntra- ve ekstramedüller tümörlerin ayırımında, intramedüller tümörlerin yayılımının belirlenmesinde, bilinen kavite içinde solid tümör alanlarının saptanmasında endikedir.

GADOVIST özellikle yüksek doz endikasyonları için uygundur: Ek odakların dışlanması veya saptanmasının, tedavi veya hasta yönetimini etkileyeceği olgularda, çok küçük lezyonların saptanması ve kontrast maddeyi zayıf olarak tutan lezyonların görülür hale gelmesi gibi,

GADOVIST ayrıca perfüzyon çalışmaları için de uygundur: İnme tanısında, fokal serebral iskemilerin tespit edilmesinde ve tümör perfüzyonunda.

- Baş ve boyun bölgesi kontrastlı MR görüntülemesi
- Toraks boşluğu kontrastlı MR görüntülemesi
- Meme kontrastlı MR görüntülemesi
- Karın (örn. pankreas, karaciğer ve dalak) kontrastlı MR görüntülemesi
- Pelvis (örn. prostat, mesane ve uterus) kontrastlı MR görüntülemesi
- Retroperitoneal bölge (örn. böbrek) kontrastlı MR görüntülemesi
- Ekstremiteler ve kas-iskelet sistemi kontrastlı MR görüntülemesi
- Magnetik Rezonans Anjiyografide kontrast artışı (Kontrastlı MRA)
- Farmakolojik stres koşulları ve canlılık tanısı ("gecikmiş iyileştirme") kapsamında miyokardiyal perfüzyon değerlendirmesi dahil kontrastı artırılmış kardiyak görüntüleme (MRG)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulamanın hemen ardından (kullanılan vuru sekansına ve inceleme protokolüne göre enjeksiyondan kısa süre sonra) kontrastlı MRG'ye başlanabilir. Optimal sinyal artışı, kontrastlı MRA için arteryel ilk geçiş sırasında ve diğer endikasyonlarda ise lezyonun ya da dokunun tipine bağlı olmakla beraber, genel olarak GADOVIST enjeksiyonunu takip eden yaklaşık 15 dakikalık sürede gözlenir.

T1-ağırlıklı tarama sekansları kontrast tutulumlu incelemeler için özellikle uygundur.

Manyetik rezonans görüntülemede kardiyak pacemaker ve ferromanyetik implantların çıkarılması gibi genel güvenlik kuralları gözetilmelidir.

Uygulama şekli:

GADOVIST uygulaması sadece klinik MRG konusunda deneyim sahibi sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.

Bu ürün sadece intravenöz uygulama içindir.

Bu tıbbi ürün kullanım öncesinden görsel olarak kontrol edilmelidir.

GADOVIST şiddetli renk bozukluğu söz konusu olduğunda, parçacıklı yapı mevcut olduğunda ya da kusurlu kap söz konusu olduğunda kullanılmamalıdır.

GADOVIST sadece kullanımdan hemen önce enjektöre çekilmelidir.

Kauçuk tapa asla birden fazla delinmemelidir.

Bir tetkikte kullanılmayan kontrast madde atılmalıdır.

Gerekli doz bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Beyin perfüzyon araştırmalarında enjektör kullanımı önerilmektedir.

Yetişkinler:

Dozaj endikasyona bağlıdır. 0.1 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığının (0.1 ml GADOVIST 1.0 /kg vücut ağırlığına eşdeğer) tek bir intravenöz enjeksiyonu genel olarak yeterlidir. En fazla toplam 0.3 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığı (0.3 ml GADOVIST 1.0/kg vücut ağırlığına eşdeğer) miktarı uygulanabilir.

Tüm vücut MRG'si (MRA hariç)

Genel olarak kg vücut ağırlığı başına 0.1ml GADOVIST uygulanması klinik soruyu cevaplamak için yeterlidir.

Kranial ve spinal MRG için ilave bilgiler

Normal kontrastlı MR incelemesine rağmen lezyona ilişkin klinik tereddütün sürmesi halinde ya da lezyonların sayısı, büyüklüğü ve yayılımları hakkında daha fazla bilgi hasta yönetimi veya tedavisini etkileyebilecekse ilk enjeksiyonu takiben 30 dakikalık süre içinde ek olarak uygulanan 0.1 ml/kg veya 0.2 ml/kg GADOVIST solüsyon, diagnostik tetkikin veriminde artışa neden olabilir.

Metastazların veya nüks eden tümörlerin dışlanmasında 0.3 ml/kg GADOVIST solüsyon enjeksiyonu, sıklıkla tanı güvenilirliğini artırmaktadır. Bu, özellikle damarlanması zayıf ve/veya ekstraselüler alanı küçük olan lezyonlar veya T₁-ağırlığı nispeten düşük olan tarama sekansları uygulandığında geçerlidir.

Bu incelemeler için enjektör kullanımı önerilmektedir: 0.1 - 0.3 ml/kg (3-5 ml/sn) GADOVIST

CE-MRA

Bir alanın görüntülenmesi:

Vücut ağırlığı 75 kg'dan düşük olanlar için 7.5 ml

Vücut ağırlığı 75 kg veya daha çok olanlar için 10 ml

(vücut ağırlığına göre 0.1 – 0.15 mmol/kg'a eşdeğer)

Birden çok alanın görüntülenmesi:

Vücut ağırlığı 75 kg'dan düşük olanlar için 15 ml

Vücut ağırlığı 75 kg veya daha çok olanlar için 20 ml

(vücut ağırlığına göre 0.2 – 0.3 mmol/kg'a eşdeğer)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Zamanında doğan bebekler dahil her yaştan çocuklar için önerilen doz tüm endikasyonlar için 0.1 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığıdır (0.1 ml GADOVIST/kg vücut ağırlığına eşdeğer) (bakınız bölüm "4.1 Terapötik endikasyonlar").

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Klinik çalışmalarda yaşlı (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar arasında güvenilirlik veya etkililik açısından genel farklılıklar gözlemlenmemiştir, bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ile genç hastalar arasında yanıtlar açısından farklılıklar tanınmamıştır. Doz ayarlamasının gerekli olmadığı kararına varılmıştır. Yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Gadobutrol yalnızca böbrekler tarafından değişmeden elimine edildiğinden, doz ayarlamasına gerek yoktur (ayrıca “5.2 Farmakokinetik özellikler” bölümüne bakınız).

Böbrek yetmezliği:

GADOVIST sadece şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda (GFR<30 ml/dk/1.73 m²), perioperatif karaciğer transplantasyon sürecinde, risk/yarar değerlendirmesi sonrasında ve diagnostik bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız MRG'nin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Eğer GADOVIST gerekliyse doz 0.1 mmol/kg vücut ağırlığını geçmemelidir. Bir görüntüleme esnasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlı uygulamaya dair bilgi bulunmadığından GADOVIST enjeksiyonları, enjeksiyon aralıkları 7 günden az olduğu takdirde tekrarlanmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

GADOVIST aktif madde ya da bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Bariz heyecan, anksiyete ve ağrı durumları advers reaksiyon riskini artırabilir veya kontrast maddeye bağlı reaksiyonları güçlendirebilir.

Hipersensitivite

Özellikle GADOVIST'e karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda dikkatli risk-yarar değerlendirmesi gereklidir.

Diğer intravenöz kontrast maddelerde olduğu gibi GADOVIST kullanımı, anafilaktoid/hipersensitivite reaksiyonları veya kardiyovasküler, respiratuvar veya kütanöz manifestasyonlar ile karakterize olan, şok da dahil şiddetli idiyosenkratik reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir. Genelde kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde, şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları için ciddi ve hatta ölümcül sonuçlar görülme riski daha yüksektir.

Aşağıdaki durumlarda aşırı duyarlılık reaksiyonu riski yüksektir:

- Kontrast maddeye karşı daha önceki reaksiyon
- Bronşiyal astım öyküsü
- Alerjik hastalık öyküsü

Alerjik yatkınlığı olan hastalarda GADOVIST kullanılması kararı risk-yarar oranı dikkatli bir biçimde değerlendirildikten sonra verilmelidir.

Bu reaksiyonların çoğu uygulamadan yarım saat sonra ortaya çıkar.

Bu nedenle hastanın prosedür sonrası gözlenmesi tavsiye edilmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonlarının tıbbi tedavisinin yanı sıra acil durum tedbirlerinin oluşturulması için hazırlık gereklidir.

Gecikmiş reaksiyonlar (birkaç saat ile birkaç gün) nadiren gözlenmiştir (bakınız bölüm “4.8 İstenmeyen etkiler”).

Bu gibi reaksiyonlar gösteren, beta blokör kullanan hastalar beta agonistlerle tedaviye karşı dirençli olabilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Şimdiye kadar hiçbir renal fonksiyon bozukluğu gözlenmemiştir.

GADOVIST uygulaması öncesinde tüm hastalar, öykü alınarak ve/veya laboratuvar testleri ile böbrek fonksiyon bozukluğu açısından taranmalıdır.

Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda kontrast madde eliminasyonu gecikeceğinden, bu durumlarda incelemenin yararları, karşılaşılabilecek risklere karşı dikkatle tartılmalıdır.

Gadobutrol böbrekler aracılığıyla atıldığından, böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrar uygulama öncesinde, kontrast maddenin vücuttan eliminasyonu için yeterli zaman verilmelidir. Hafif ila orta düzeyli böbrek yetmezliği olan hastalarda tam idrar itrahi 72 saat içinde gözlenir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan dozun en az % 80’i idrarla 5 gün içinde itrah edilir (bakınız bölüm “5.2 Farmakokinetik özellikler”).

GADOVIST vücuttan hemodiyaliz ile atılabilir. 3 diyaliz seansından sonra maddenin yaklaşık % 98’i vücuttan atılır. GADOVIST uygulaması sırasında hemodiyaliz alan hastalarda, kontrast madde eliminasyonunu artırmak için GADOVIST uygulaması sonrası hemen hemodiyaliz başlatılması düşünülmelidir. Ancak hemodiyaliz almayan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozu (NSF) önleme ve tedavi etmek için hemodiyaliz başlatılmasını destekleyecek herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Aşağıdaki durumlar görülen hastalarda GADOVIST dahil gadolinyum içeren kontrast maddelerin kullanımı ile ilişkili nefrojenik sistemik fibroz (NSF) bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler):

- Akut veya kronik ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) veya
- hepato-renal sendroma bağlı veya perioperatif karaciğer transplantasyon dönemi ile ilişkili herhangi bir derecede akut böbrek yetmezliği olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrosis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanılmamalıdır (bakınız bölüm “4.2. Pozoloji ve uygulama şekli – böbrek yetmezliği”).

Orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30-60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrosis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır.

Yaşlı hastalar

Gadobutrolun renal klirensi yaşlı hastalarda bozulabildiğinden 65 yaş ve üzerindeki hastaların renal disfonksiyon açısından taranması özellikle önemlidir.

Nöbet bozuklukları

Diğer gadolinyum şelatı içeren kontrast maddeler gibi nöbet geçirmeye yatkın olan hastalarda özel tedbir gereklidir.

Herhangi bir paramanyetik kontrast maddede olduğu gibi GADOVIST kontrastsız MRG’de görülen lezyonların görüntülenmesini azaltabilir. Bu nedenle GADOVIST MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

Sodyum: Bu tıbbi ürün doz başına (70 kg ağırlığında kişi için ortalama miktara göre) 1 mmol’den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünleri konu alan etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Özel popülasyonlarda diğer tıbbi ürünler ile kullanıldığında bir etkileşim olup olmadığı bilinmemektedir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda diğer tıbbi ürünler ile kullanıldığında bir etkileşim olup olmadığı bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C’dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(kontrasepsiyon):

GADOVIST’in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda gadobutrol kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tekrarlanan yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bakınız bölüm “5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri”).

İnsanlar için potansiyel riski bilinmemektedir.

GADOVIST belirgin olarak gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

GADOVIST’in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Klinik dışı çalışmalarda gadobutrolün anne sütüne çok düşük miktarlarda (intravenöz yoldan uygulanan dozun % 0.1’inden azı) itrah edildiğini ve gastrointestinal sistem tarafından emilimin zayıf olduğunu (ağızdan uygulanan dozun yaklaşık % 5’i idrarda itrah edilmiştir) gösteren kanıtlar mevcuttur (bakınız bölüm “5.2 Farmakokinetik özellikler”).

Klinik dozlarda, bebek üzerinde hiçbir etki beklenmez ve GADOVIST emzirme döneminde kullanılabilir.

GADOVIST uygulamasından sonraki 24 saat içinde emzirmeye devam edilip edilmemesi yönündeki karar doktor veya emziren anne tarafından verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme toksikolojisi çalışmalarında tekrarlanan doz, sıçanlarda, embriyo gelişiminde yavaşlamaya ve maymunlarda, embriyöletalite artışı ve tavşanlarda, maternal toksik doz seviyesi (diagnostik dozun 8 ila 17 katı) artışına neden olmuştur. Ayrıca tek bir uygulamanın bu etkilere neden olup olmayacağı bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

GADOVIST'in genel güvenlilik profili klinik çalışmalara katılan 6300'den fazla hastadan ve pazarlama sonrası sürveyanstan elde edilen verilere dayandırılmıştır.

GADOVIST alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (\geq % 0.5) baş ağrısı, bulantı ve baş dönmesidir.

GADOVIST alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları kalp durması ve şiddetli anafilaktoid reaksiyondur.

Gecikmiş alerjik reaksiyonlar (birkaç saat ila birkaç gün) nadiren gözlemlenmiştir.

İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ila orta yoğunluktadır.

GADOVIST'le gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sunulmuştur. Bunlar sistem organ sınıfa göre sınıflandırılmıştır (MedDRA versiyon 14.1). Belli bir reaksiyon, eş anlamları ve ilgili durumları tanımlamak üzere en uygun MedDRA terimi kullanılmıştır.

Klinik çalışmalardaki advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Yalnızca pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanınan ve sıklığının bilinmediği advers ilaç reaksiyonları 'bilinmiyor' başlığı altında sıralanmıştır.

Her bir sıklık grubu içinde istenmeyen etkiler ciddiyetteki azalmaya göre sunulmuştur.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık/anafilaktoid reaksiyon*[#] (ör, anafilaktoid şok[§], dolaşım kolapsi[§], solunum durması[§], pulmoner ödem[§], bronkospazm[§], siyanoz[§], orofarenjeal ödem[§], larenjeal ödem[§], hipotansiyon, kan basıncında artış[§], göğüs ağrısı[§], ürtiker, yüzde ödem, anjiyödem[§], konjonktivit[§], göz kapağında ödem[§], ateş basması, hiperhidroz[§], öksürük[§], hapşırma[§], yanma hissi[§], solukluk[§])

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tat bozukluğu, parestezi

Seyrek: Bilinç kaybı*, konvülsiyon, parozmi

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, palpitasyonlar
Bilinmiyor: Kalp durması*

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Kusma
Seyrek: Ağızda kuruma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem, kaşıntı (jeneralize kaşıntı dahil), döküntü (jeneralize maküler, papüler pruritik döküntü dahil)
Bilinmiyor: Nefrojenik sistemik fibröz (NSF)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yeri reaksiyonu⁰, sıcaklık hissi
Seyrek: Malez, üşüme

* Bu AİR (Advers İlaç Reaksiyonu) için hayatı tehdit edici ve/veya fatal sonuçlanan raporlar mevcuttur.

Klinik çalışmalarda saptanan hipersensitivite/anafilaktoid reaksiyonlar altında listelenmiş advers ilaç reaksiyonlarının hiçbirinin sıklığı seyrek seviyesini aşmamıştır (ürtiker dışında).

§ Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında saptanan aşırı duyarlılık / anafilaktoid reaksiyonlar (sıklığı bilinmiyor).

⁰ Enjeksiyon yeri reaksiyonları (çeşitli türlerde) aşağıdaki terimleri kapsamaktadır: enjeksiyon yerinde ekstrasvazyon, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde ılıkılık, enjeksiyon yerinde eritem veya döküntü, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde hematoma.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Pediyatrik hastalar**

Yaşları 2-17 arasında değişen 138 gönüllü ve 0-<2 yaş arası 44 gönüllüyle yapılan iki tek doz faz I/III çalışmaya göre, zamanında doğan bebekler dâhil her yaşta çocukta görülen advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı, tipi ve şiddeti yetişkinlerde bilinen advers ilaç reaksiyonu profili ile tutarlıdır. Bu durum, 1.100'den fazla pediyatrik hastayı içeren bir faz IV çalışma ve pazarlama sonrası gözetim sırasında doğrulanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vücut ağırlığı başına 1.5 mmol gadobutrol kadar yüksek tek dozlar test edilmiş ve iyi tolere edilmiştir.

Klinik kullanımda şimdiye kadar yüksek doza bağlı intoksikasyon belirtisi bildirilmemiştir.

İstenmeden doz aşımı durumunda, tedbir olarak kardiyovasküler izleme (EKG dahil) ve böbrek fonksiyonu kontrolü tavsiye edilir.

GADOVIST hemodiyaliz ile giderilebilir (bakınız bölüm “4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Renal yetmezlik görülen hastalarda bir doz aşımı durumunda, GADOVIST hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Üç diyaliz seansından sonra bu maddenin yaklaşık %98'i vücuttan atılır. Ancak hemodiyalizin, nefrojenik sistemik fibrozisi (NSF) önlemek için uygun olduğunu ileri süren kanıtlar bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Paramanyetik kontrast madde

ATC kodu: V08CA09

Etki mekanizması:

GADOVIST, manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan paramanyetik bir kontrast maddedir. Kontrast artırıcı etkiden sorumlu olan gadobutrol, gadolinyum (III) ile makrosiklik ligand dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazasiklododesan-triasetik asit'ten (butrol) oluşan nötral (noniyonik) bir komplekstir.

Proton manyetik rezonans görüntülemesinde T1-ağırlıklı tarama sekansları kullanıldığında, eksite atomik çekirdeklere ilişkin spin-lattice relaksasyon zamanında gadolinyum iyonu tarafından indüklenen kısalma sinyal yoğunluğunda artışa, dolayısıyla da bazı dokuların görüntü kontrastında artışa yol açar. T₂ ağırlıklı sekanslarda gadolinyumun yüksek manyetik momentinin ve yüksek konsantrasyonlarda (bolus enjeksiyonu sırasında) bölgesel manyetik alan dalgalanmalarını indüklemesi sinyal azalmasına neden olur.

Farmakodinamik etkiler:

Gadobutrol düşük konsantrasyonlarda dahi relaksasyon zamanlarında belirgin kısalmaya neden olur. pH 7, 0.47 T manyetik alan gücü ve 40°C'de relaksivite (r_1) –plazmadaki protonların spin-örgü relaksasyon süresi (T_1) üzerindeki etkilerinden belirlenen– yaklaşık 5.6 l/(mmol sn) ve relaksivite (r_2) –spin-spin relaksasyon süresi (T_2) üzerindeki etkilerinden belirlenen– yaklaşık 6.5 l/mmol sn'dir). Relaksivite manyetik alanın gücüne ancak hafif bir bağımlılık gösterir.

Makrosiklik ligand, paramanyetik gadolinyum iyonu ile *in vivo* ve *in vitro* stabilitesi (termodinamik stabilite sabiti: $\log K= 21-22$) son derece yüksek, stabil bir kompleks oluşturur. Gadobutrol suda çözünürlüğü yüksek, partiyon katsayısı n-butanol ve pH 7.6'daki tampon arasında 0.006 olan son derece hidrofilik bir bileşiktir. Herhangi bir enzimi inhibe etme özelliği göstermez.

Bireyler-içi çapraz geçişli tasarımlı bir çalışmada 132 hastada serebral neoplastik lezyonların görüntülemesinde GADOVIST gadoterat meglumin (0.1 mmol/kg dozlarda) ile karşılaştırılmıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, medyan kör okuyucu tarafından hem GADOVIST hem de gadoterat meglumin için genel tercih olmuştur. GADOVIST'in üstünlüğü 0.0004 olan p-değeri ile gösterilmiştir. Genel tercih GADOVIST için 42 hasta (% 32) iken gadoterat meglumin için 16 hasta (% 12) olmuştur. 74 hasta (% 56) için kontrast maddelerden herhangi biri tercih edilmemiştir.

İkincil değişkenlerden lezyon/beyin oranı GADOVIST için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.0003$). Görüntülemeye artış oranı GADOVIST ile gadoterat megluminden yüksek bulunmuştur; körlenmiş okuyucu tarafından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.0003$).

Kontrast/gürültü oranı ortalama değeri gadoterat meglumine (98) kıyasla GADOVIST ile (129) daha yüksek bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Gadobutrol organizmada diğer yüksek hidrofilik biyolojik olarak inert, böbrekten atılan (örneğin mannitol veya insülin gibi) bileşikler gibi davranır.

Emilim:

İntravenöz uygulandığı için geçerli değildir.

Dağılım:

Gadobutrol hücre dışı alanda hızla dağılır. Proteinlere bağlanma ihmal edilebilir.

0.1 mmol gadobutrol/kg v.a düzeyindeki bir dozu takiben, enjeksiyondan 2 dakika sonra 0.59 mmol/gadobutrol/l plazma ve 0.3 mmol gadobutrol /l plazma 60 dakika p.i. ölçülmüştür.

Hayvanlar ile yapılan araştırmalar:

Sıçanlarda gadobutrolün intakt kan-beyin bariyerini geçmediği gösterilmiştir.

Tavşanlarda plasental geçiş önemsizdir ve fetüslerde uygulanan dozun % 0.01'i saptanmıştır.

Emziren sıçanlarda, toplam uygulanan dozun % 0.01'inden azı anne sütüne geçmiştir.

Sıçanlarda, oral uygulama sonrası emilim son derece düşüktür ve idrarla atılan doz fraksiyonu temelinde % 5 kadardır.

Enterohepatik dolaşım gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Gadobutrol metabolize olmaz.

Eliminasyon:

Gadobutrol plazmadan 1.81 saatlik (1.33 – 2.13 saat) bir ortalama yarı ömür ile elimine edilir.

Gadobutrol böbrekler tarafından değişmemiş bir biçimde itrah edilir. Ekstrarenal eliminasyon ihmal edilebilir düzeydedir.

Sağlıklı insanlarda gadobutrolün renal klerensi 1.1 ila 1.7 ml dak.⁻¹'dir ve bu nedenle inulinin renal klerensi ile benzer olup, gadobutrolün glomerüler filtrasyon ile elimine edildiğini gösterir.

İntravenöz uygulamadan sonraki 2 saat içerisinde verilen dozun % 50'si itrah olur. Gadobutrol 24 saat içinde bütünüyle itrah edilir. % 0.1'den azı feçes ile itrah edilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Gadobutrolün insandaki farmakokinetikleri sırasıyla doz orantısal (ör, Cmaks, EAA) ve dozdan bağımsızdır (ör, Vss, t_{1/2}).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Böbrek fonksiyonundaki yaşı ile gelişen fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, sağlıklı yaşlı gönüllülerde (65 yaş ve üzeri) sistemik maruziyet sırasıyla yaklaşık % 33 (erkekler) ve % 54 (kadınlar) oranında, terminal yarılanma ömrü ise yaklaşık % 33 (erkekler) ve % 58 (kadınlar) oranında artmıştır. Buna bağlı olarak, plazma klerensi yaklaşık %25 (erkekler) ve %35 (kadınlar) oranında azalmıştır. Uygulanan dozun idrarda geri kazanılması tüm gönüllülerde 24 saat sonunda tamamlanmıştır, yaşlı ve yaşlı olmayan sağlıklı gönüllüler arasında hiçbir fark saptanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik popülasyonda gadobutrol farmakokinetiği erişkinlerdeki ile benzer düzeydedir (bakınız bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

18 yaş altı pediyatrik hastalarda iki tek doz faz I/III çalışma gerçekleştirilmiştir. Farmakokinetikler, 2 ile < 18 yaş arası 130 pediyatrik hastada ve 2 yaş altı 43 pediyatrik hastada (zamanında doğan bebekler dahil) değerlendirilmiştir.

Her yaştan çocukta gadobutrol farmakokinetik profilinin yetişkinlerdeki profile benzer olduğu, EAA, vücut ağırlığına göre normalize edilmiş plazma klerensi ve Vss'nin yanı sıra eliminasyon yarılanma ömrü ve atılım hızı açısından benzer değerler verdiği kanıtlanmıştır.

Toplam klerens (CL_{tot}), eğri altında kalan alan (EAA) ve dağılım hacmi (V) gibi farmakokinetik parametreler vücut ağırlığının artışı ile artmıştır. Farmakokinetik üzerine yaş ve cinsiyetin ilave bağımsız etkisi bulunmamıştır. Enjeksiyondan sonra 6 saat içerisinde idrar ile atılan gadobutrol miktarı uygulanan dozun % 77'si (ortalama) olup pediyatrik popülasyonda da gadobutrolün hızlı renal atılımı saptanmıştır.

Renal yetmezlik:

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gadobutrolün serum yarılanma ömrü, azalan glomerüler filtrasyon nedeni ile uzamaktadır.

Ortalama terminal yarılanma ömrü hafif ila orta düzeyli yetersizliği olan hastalarda ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/dak) 5.8 saate, diyaliz görmeyen şiddetli yetersizliği olan hastalarda ($CL_{CR} < 30$ ml/dak) ise 17.6 saate uzamıştır.

Ortalama serum klerensi hafif-orta düzeyli yetersizliği olan hastalarda ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/dak) 0.49 ml/dak/kg'a, şiddetli yetersizliği olan hastalarda ($CL_{CR} < 30$ ml/dak) ise 0.16 ml/dak/kg'a gerilemiştir.

Hafif ya da orta derecede renal yetmezliği olan hastalarda tam idrar itrahi 72 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda uygulanan dozun yaklaşık % 80'i 5 gün içerisinde idrarla itrah edilir (ayrıca bakınız bölüm "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli" ve "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Renal fonksiyon ağır bir şekilde kısıtlı ise hemodiyaliz tedavisi gerekli olabilir.

Böbrek fonksiyonu şiddetli biçimde sınırlanmışsa, hemodiyaliz tedavisi gerekebilir. Diyaliz gereken hastalarda gadobutrol üçüncü diyalizin ardından serumdan hemen bütünüyle uzaklaştırılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksosite çalışmalarına dayanarak insanlar için özel bir tehlikenin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Üreme toksikolojisi çalışmalarında, insanlardaki diagnostik dozun 8-16 kat (vücut yüzey alanına dayanarak) veya 25-50 kat (vücut ağırlığına dayanarak) üzerindeki dozlarda tekrarlayan intravenöz uygulama sıçan ve tavşanlar arasında embriyonik gelişimde yavaşlamanın yanı sıra sıçan, tavşan ve maymunlarda embriyoletalitede bir artışa yol açmıştır. Tek bir uygulamanın bu etkilere yol açıp açmayacağı bilinmemektedir.

Radyoaktif olarak işaretlenmiş gadobutrol emziren sıçanlara intravenöz yoldan uygulandığında, süt yoluyla neonatlara geçiş uygulanan dozun %0,1'inden az olmuştur.

Sıçanlarda oral uygulamadan sonraki absorpsiyon çok düşük olup idrarla atılan doz fraksiyonu göz önünde bulundurulduğunda yaklaşık %5 miktarında gerçekleşmiştir. Klinik dışı kardiyovasküler güvenilirlik farmakolojisi çalışmalarında, uygulanan doza bağlı olarak kan basıncı ve miyokardiyal kontraktilitede geçici artışlar gözlenmiştir. Bu etkiler insanlarda gözlenmemiştir.

Yenidoğan/yavru hayvanlarda yapılan çalışmalar

Yenidoğan ve yavru sıçanlarda yapılan tek ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmaları, zamanında doğan yenidoğanlar ve bebekler dahil her yaştan çocukta kullanım için spesifik bir riske işaret eden herhangi bir bulgu ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

1 N hidroklorik asit
Kalsobutrol sodyum
Trometamol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmalarının olmaması nedeniyle, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

Açıldıktan sonra GADOVIST 24 saat 20°C - 25°C'de stabil kalmaktadır ve bu süreden sonra atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon flakonu: Renksiz cam, tip I

Tıpa: klorobutil elastomer, tip I

Flaşlı başlık: iç ve dışı laklı saf alüminyum, propilen diskinden renkli kaplama

7.5 ml ve 15 ml'lik ambalajlarda sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

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

Uygulama şekli ile ilgili önlemler için bakınız bölüm “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli”.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.

Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53

34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: 0216 528 36 00

Faks: 0216 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

114/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.10.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ