Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/25/gadovist-1-mmol-ml-enj-sol-iceren-15-ml-1-flakon
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/V08CA09

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
GADOVIST® 1.0 mmol / ml enjektabl solüsyon içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ
Etkin madde: Her 1 ml 1.0 mmol gadobutrol (604.72 mg'a eşdeğer) içerir.
Yardımcı madde(ler): Her 1 ml 0.00056 mmol (0.013 mg'a eşdeğer) sodyum içermektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).
Yardımcı maddelerin tüm listesi için 6.1'e 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 fiziko kimyasal özellikleri şunlardır:
37°C'deki ozmolarite: 1117 mOsm/l çözelti
Solüsyonun pH'sı: 6.6 – 8.0

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1.Terapötik endikasyonlar
Bu tıbbi ürün, sadece diagnostik kullanım içindir.
GADOVIST; erişkinler, ergenler, 2 yaş ve üzerindeki çocuklarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

Tüm vücut için kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) :
- Kranial ve spinal görüntülemede kontrast artışı (MRG)

Primer ve sekonder tümörler, enflamatuar 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 1.0 mmol/ml solüsyon özellikle yüksek doz endikasyonları için uygundur: Ek odakların dışlanmasının veya saptanmasının, tedavi veya hasta yönetimini etkileyeceği olgularda, çok küçük lezyonların saptanması ve kontrast maddeyi zayıf olarak tutan lezyonların görülür hale gelmesi gibi,

GADOVIST 1.0 mmol/ml solüsyon 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. Beyin perfüzyon araştırmalarında T2*-ağırlıklı sekanslar önerilmektedir.

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

Uygulama şekli:

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 tıpa 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 GADOVIST/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 GADOVIST/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 T_1-ağırlığı nispeten düşük olan tarama sekansları uygulandığında geçerlidir.

Beyin perfüzyon çalışmaları: Kitle lezyonlarının ve kitle lezyonları şüphesi olmaksızın fokal iskemilerin saptanmasında, kranial ve spinal MRG incelemeleriyle birlikte T_2*-ağırlıklı sekanslar kullanılması önerilmektedir.
Bu incelemeler için enjektör kullanımı önerilmektedir: 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: 2 yaş ve üzerindeki çocuklar ile ergenler için önerilen doz tüm endikasyonlar için 0.1 mmol GADOVIST/kg vücut ağırlığıdır (0.1 ml GADOVIST/kg vücut ağırlığına eşdeğer).
Güvenlilik ve etkililik verilerinin olmaması nedeniyle GADOVIST'in 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.
Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):
Klinik çalışmalarda yaşlı (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar arasında güvenlilik 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.

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 m^2), 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.

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 bloker 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 laboratuar testleri uygulanarak 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 itrahı 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. Özellikle ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda GADOVIST'i vücuttan

hemodiyalizle uzaklaştırmak tavsiye edilebilir. GADOVIST uygulaması sırasında hemodiyaliz alan hastalarda, kontrast madde eliminasyonunu artırmak için GADOVIST uygulaması sonrası hemen hemodiyaliz başlatılması düşünülmelidir. Ancak hemodiyaliz almayan hastalarında 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:

- Akut veya kronik ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR<30 ml/dk/1,73 m^2) ve
- 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.

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

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 içermez.

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:
Gadobutrol için gebelikte kullanım hakkında klinik çalışma verisi bulunmamaktadır.
Klinik açıdan anlamlı dozlarda hayvanlarda yürütülen çalışmalarda tekrarlayan uygulamayı takiben üreme toksisitesi gözlenmemiştir.
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.

Klinik dozlarda, bebek üzerinde hiçbir etki beklenmez ve GADOVIST emzirme döneminde kullanılabilir.
Üreme yeteneği/Fertilite:
Üreme toksikolojisi çalışmalarında tekrarlanan doz, sıçanlarda, embriyo gelişiminde yavaşlamaya ve maymunlarda, embriyoletalite 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
Bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler
GADOVIST'in genel güvenlilik profili klinik çalışmalara katılan 4500'den fazla hastadan ve pazarlama sonrası sürveyanstan elde edilen verilere temellendirilmiştir.
GADOVIST alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (≥ %0.5) baş ağrısı, bulantı, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar, tat bozukluğu ve sıcaklık hissidir.
GADOVIST alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları kalp durması, solunum durması ve anafilaktoid şoktur.
Gecikmiş alerjik reaksiyonlar (birkaç saat ila birkaç gün) nadiren gözlemlenmiştir.
İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ila orta yoğunluktadır.
GADOVIST'le gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Bunlar sistem organ sınıfa göre sınıflandırılmıştır (MedDRA versiyon 12.1). 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 sıklığın bilinmediği advers ilaç reaksiyonları 'bilinmiyor' başlığı altında sıralanmıştır.

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Aşırı duyarlılık /anafilaktoid reaksiyon (ör, anafilaktoid şok[ab], dolaşımsal kolaps[ab], solunum durması[ab], bronkospazm[a], siyanoz[a], orofarenjeal ödem[ab], larenjeal ödem[a], hipotansiyon[b], kan basıncında artış[a], göğüs ağrısı[a], ürtiker, yüzde ödem, anjiyödem[a], konjonktivit[a], göz kapağında ödem[a], ateş basması, hiperhidroz[a], öksürük[a], hapşırma[a], yanma hissi[a], solgunluk)

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[b]

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Vazodilatasyon
Seyrek: Hipotansiyon
Çok seyrek: Dolaşım kolapsı, flushing

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne[b]
Çok seyrek: Solunum durması, bronkospazm, siyanoz, öksürük, aksırma, ağız-yutak yolunun şişmesi

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 prüritik döküntü dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yeri reaksiyonu[c], sıcaklık hissi
Seyrek: Malez, üşüme
Bilinmiyor: Nefrojenik sistemik fibröz (NSF)

[a] Yalnızca pazarlama sonrası gözetim sırasında tanınan aşırı duyarlılık / anafilaktoid reaksiyonlar (sıklığı bilinmiyor)
[b] Yaşamı tehdit eden ve/veya fatal olgular bildirilmiştir.
[c] Enjeksiyon yeri reaksiyonları (çeşitli türlerde) aşağıdaki terimleri kapsamaktadır: enjeksiyon yerinde ekstravazasyon, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde ılıklık, enjeksiyon yerinde eritem veya döküntü, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde hematom.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Vücut ağırlığı başına 1.5 mmol gadobutrol kadar yüksek tek dozlar 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 (bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 görüntülemede 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. T_2 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, partisyon 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.

Santral sinir sisteminin, böbrek ve karaciğerin kontrastlı MR görüntülemesi veya kontrastlı MR anjiyografidesi için planlanan tek doz faz I/III çalışması 140 pediyatrik hastada (2-17 yaş arası) yürütülmüştür. Bu çalışmada değerlendirilen bütün parametreler için diagnostik etkililik ve diagnostik güvendeki artış kanıtlanmış ve yaş grupları arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada gadobutrolün erişkinlerdeki güvenlilik profili ile aynı olacak şekilde GADOVIST iyi derecede tolere edilmiştir.

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 uygulanabilir 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 yaşa koşut 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 %25 (erkekler) ve %35 (kadınlar) oranında artmıştır. Uygulanan dozun idrarda geri kazanılması tüm gönüllülerde 24 saat sonunda tamamlanmıştır, yaşlı ve yaşlı olmayan sağlıklı gönüllüler arasında hiçbir fark saptanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Santral sinir sisteminin, böbrek ve karaciğerin kontrastlı MR görüntülemesi veya kontrastlı MR anjiyografidesi için planlanan tek doz faz I/III çalışması 140 pediyatrik hastada (2-17 yaş arası) yürütülmüştür. 2 yaş üzeri çocuklarda gadobutrolün genel farmakokinetik profilinin erişkinlerdekine benzer olduğu görülmüştür.

Toplam klerens (CLtot),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 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.
Serum klerensi 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 itrahı 72 saat içerisinde gerçekleşmektedir. Ağır renal yetmezliği olan hastalarda uygulanan dozun en azından % 80'i 5 gün içerisinde idrarla itrah edilir. 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
Sistemik toksisite, genotoksisite ve temasa duyarlılık potansiyeli gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Sistemik tolerans
Hayvanlarda tekrarlanan günlük i.v. uygulamayı takiben yapılan deneysel sistemik tolerans çalışmalarında insanda tek doz diagnostik GADOVIST kullanımını engelleyecek bir sonuç çıkmamıştır. Akut toksisite çalışmalarının sonuçları temelinde, GADOVIST ile akut intoksikasyon riski mümkün görünmemektedir.

Üreme toksisitesi
Üreme toksikolojisi çalışmalarında tekrarlanan intravenöz doz, sıçanlarda ve tavşanlarda, embriyo gelişimiminde yavaşlamaya ve sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda; insanlardaki diagnostik dozun 8 ila 16 katı (vücut yüzey alanına göre) ya da 25-50 katı dozlarda (vücut ağırlığına göre) embriyoletalite artışına neden olmuştur. Ayrıca tek bir uygulamanın bu etkilere neden olup olmayacağı bilinmemektedir.

Organogenez sırasında, vücut yüzey alanı temelinde insanlar için önerilen tek dozun 1 (sıçan ve maymunlar) veya 5 katı (tavşanlar) düzeyde ya da vücut ağırlığı temelinde önerilen tek dozun 6 katı (maymunlar) ya da 15 katı (sıçanlar ve tavşanlar) düzeyde tekrarlayan biçimde verildiğinde GADOVIST embriyotoksik bulunmamıştır.
GADOVIST insanlardaki tanısal dozun 8 ila 32 katı (vücut yüzey alanı temelinde) veya 25 ila 100 katı (vücut ağırlığı temelinde) düzeyde sıçan, tavşan ve maymunlara organogenez sırasında tekrarlayan biçimde uygulandığında teratojenik bulunmamıştır.

Genotoksisite
GADOVIST'in vivo ve in vitro genotoksik etkiler (gen, kromozomal, genom mutasyon testleri) üzerindeki çalışmaları, mutajenik bir potansiyele dair bir bulgu vermemiştir.

GADOVIST'in tümörogenik potansiyeli üzerine çalışma gerçekleştirilmemiştir. Zira GADOVIST genotoksik özellikler ve hızlı büyüyen dokularda hiçbir toksik etki göstermediğinden gerekli görülmemiştir.

Lokal tolerans ve kontakt duyarlılık potansiyeli
GADOVIST'in tek doz, tekrarlanan i.v. ve tek doz intraarteriyel uygulamalarını takiben yapılan deneysel lokal tolerans çalışmalarında ters bir lokal etkiye dair bir bulguya rastlanmamıştır.
GADOVIST'in tek doz, tekrarlanan tek doz paravenöz, subkutan ve intramüsküler uygulamaları takiben yapılan deneysel lokal tolerans çalışmalarında, istenmeden paravenöz uygulama yapıldığında hafif lokal toleranssızlık reaksiyonları olabileceğini göstermiştir.
Tek bir paravenöz, subkütan ve ayrıca intramüsküler uygulamayı takiben deneysel lokal tolerans çalışmaları dikkatsiz paravenöz uygulama sonrası uygulama yerinde hafif lokal toleranssızlık reaksiyonlarının meydana gelebileceğini göstermiştir.
Temas hassasiyeti üzerine çalışmalar GADOVIST'in hassasiyet potansiyeli ile ilgili hiçbir belirti vermemiştir.

Güvenlik farmakolojisi
Uygulanan doza bağlı olarak klinik öncesi kardiyovasküler güvenilirlik farmakolojisi çalışmalarında kan basıncı ve miyokardiyal kontraktilitede geçici artışlar gözlenmiştir. Bu etkiler insanlarda gözlenmemiştir.

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
Flanşlı 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.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye – İstanbul
Tel: 0216 528 36 00
Faks: 0216 528 36 12

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