KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONKOVİST 7,5 mmol/7,5 ml enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 1 mL çözelti, 1 mmol gadobutrol (604,72 mg gadobutrole eş değer) içerir.
7,5 ml içeriği: 7,5 mmol gadobutrol (4,5354 g gadobutrole eşdeğer)

Yardımcı madde(ler):

Her 1 mL çözelti, 0,013 mg sodyum içeren 0,513 mg kalsobutrol sodyum içerir (bkz. Bölüm 4.4).
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz ila açık sarı renkte çözelti
1 mmol/mL'lik ONKOVİST enjeksiyonluk çözeltinin aşağıda sıralanan fizikokimyasal özellikleri şunlardır:
37°C'de ozmolalite: yaklaşık 1686 mOsm/kg H_2O Çözeltinin
Çözeltinin pH'ı: 6,6- 8,0
37°C'de viskozite: 4,96 mPa.s

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ONKOVİST erişkinler ve zamanında doğan bebekler dâhil her yaştan çocuklarda aşağıdaki durumlarda endikedir:
Tüm vücut için kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG):

- Kranial ve spinal görüntülemede 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, gadobutrol enjeksiyonunu takiben elde edilen diagnostik verilerin, kontrastsız MR görüntülemeyle karşılaştırıldığında daha üstün olduğu görülmektedir.

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

ONKOVİST 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 görünür hale gelmesi gibi.

ONKOVİST 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 (ör. pankreas, karaciğer ve dalak) kontrastlı MR görüntülemesi
- Pelvis (ör. prostat, mesane ve uterus) kontrastlı MR görüntülemesi
- Retroperitoneal bölge (ör. 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)

ONKOVİST yalnız tanısal bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilemediği durumlarda kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kontrastlı görüntüleme için yeterli en düşük konsantrasyonda kullanılmalıdır. Doz, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanmalı ve bu bölümde belirtilen kilogram başına önerilen doz aşılmamalıdır.

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 ONKOVİST 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:

ONKOVİST uygulaması sadece klinik MRG konusunda deneyim sahibi sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.
Bu ürün sadece intravenöz uygulama içindir.
Bu tıbbi ürün kullanım öncesinde görsel olarak kontrol edilmelidir.
ONKOVİST şiddetli renk bozukluğu söz konusu olduğunda, parçacıklı yapı mevcut olduğunda ya da kusurlu kap söz konusu olduğunda kullanılmamalıdır.
ONKOVİST 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.

<u>Yetişkinler:</u>

Dozaj endikasyona bağlıdır. 0,1 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığının (0,1 mL ONKOVİST 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 ONKOVİST/kg vücut ağırlığına eş değer) miktarı uygulanabilir.

Tüm vücut MRG'si (MRA hariç)

Genel olarak kg vücut ağırlığı başına 0,1 mL ONKOVİST 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 ONKOVİST çözelti, diagnostik tetkikin veriminde artışa neden olabilir.

Metastazların veya nüks eden tümörlerin dışlanmasında 0,3 mL/kg ONKOVİST çözelti 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) ONKOVİST

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 eş değer)

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 eş değer)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

ONKOVİST 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 ONKOVİST kullanımından kaçınılamıyorsa, doz 0,1 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Tekrarlayan uygulamalar konusundaki bilgi eksikliği nedeniyle, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça ONKOVİST enjeksiyonları tekrarlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Gadobutrol yalnızca böbrekler tarafından değişmeden elimine edildiğinden, doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

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 ONKOVİST/kg vücut ağırlığına eşdeğer) (bkz. Bölüm 4.1).

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. Yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel kullanım uyarıları

Gadobutrol intratekal olarak kullanılmamalıdır. İntratekal kullanım ile öncelikle nörolojik reaksiyonlar (ör. koma, ensefalopati, nöbetler) ile birlikte seyreden ciddi, yaşamı tehdit eden ve ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

ONKOVİST'i küçük bir lümen ile damarlara enjekte ederken kızarıklık ve şişlik gibi olumsuz etkilerin olasılığı vardır.

ONKOVİST kullanırken manyetik rezonans görüntüleme, özellikle de ferromanyetik malzemelerin hariç tutulması için olağan güvenlik gereklilikleri de geçerlidir.

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

Hipersensitivite ve diğer idiyosinkratik reaksiyonlar

Özellikle ONKOVİST'e karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda dikkatli risk-yarar değerlendirmesi gereklidir.
Diğer intravenöz kontrast maddelerde olduğu gibi ONKOVİST kullanımı, anafilaktoid/hipersensitivite reaksiyonları veya kardiyovasküler, respiratuvar veya kütanöz manifestasyonlar ile karakterize olan, şok da dahil şiddetli idiyosenkratik reaksiyonlarla (örn., aşırı duyarlılık reaksiyonları bağlamında veya bağlamı dışında akut solunum sıkıntısı sendromu/akciğer ödemi) 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 ONKOVİST 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 ve diğer idiyosinkratik reaksiyonlarının tıbbi tedavisinin yanı sıra acil durum tedbirlerinin oluşturulması için hazırlık gereklidir.

Gecikmiş reaksiyonlar (birkaç saat ile birkaç gün) nadiren gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu
ONKOVİST 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 itrahı 72 saat içinde gözlenir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan dozun en az % 80'i idrarla 5 gün içinde itrah edilir (bkz. Bölüm 5.2).
ONKOVİST vücuttan hemodiyaliz ile atılabilir. 3 diyaliz seansından sonra maddenin yaklaşık % 98'i vücuttan atılır. ONKOVİST uygulaması sırasında hemodiyaliz alan hastalarda, kontrast madde eliminasyonunu artırmak için ONKOVİST 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.

ONKOVİST uygulaması öncesinde, tüm hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden laboratuvar testleri ile taramadan geçirilmesi önerilmektedir.
Akut veya kronik ağır böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR < 30 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda bazı gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) bildirimleri bulunmaktadır. Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalar, bu popülasyonda akut renal yetmezlik sıklığı yüksek olduğundan özellikle bir risk altındadır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ve perioperatif karaciğer transplantasyon döneminde olan hastalarda ONKOVİST ile NSF oluşabileceği ihtimali nedeniyle, tanısal bilgi gerekmedikçe ve kontrastsız MRG ile elde edilebiliyorsa kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Akut veya kronik ağır böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR<30 ml/dk/1,73 m^2), hepatorenal sendroma bağlı veya peri operatif karaciğer transplantasyon dönemi ile ilişkili herhangi bir derecede akut böbrek yetmezliği olan hastalarda NSF oluşma riski nedeniyle kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Neonatlar ve infantlar

Neonatlarda 4 haftaya kadar ve 1 yaşından küçük bebeklerde böbrek fonksiyonu olgunlaşmamış olduğu için, ONKOVİST bu hastalarda ancak dikkatli bir değerlendirme yapıldıktan sonra kullanılabilir.

Yaşlı hastalar

Gadobutrolün 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 ONKOVİST kontrastsız MRG'de görülen lezyonların görüntülenmesini azaltabilir. Bu nedenle ONKOVİST 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 (23 mg)'den 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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ONKOVİST'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gadobutrol dâhil olmak üzere gadolinyum bazlı kontrast maddelerinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Gadolinyum plasentayı geçebilir. Gadolinyum maruziyetinin fetüste advers etkilerle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar tekrarlanan yüksek dozlarda üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

ONKOVİST belirgin olarak gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ONKOVİST'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 (bkz. Bölüm 5.2).
Klinik dozlarda, bebek üzerinde hiçbir etki beklenmez ve ONKOVİST emzirme döneminde kullanılabilir.
ONKOVİST 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, 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

Geçerli değildir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

ONKOVİST alan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (≥ %0,5) baş ağrısı, bulantı ve baş dönmesidir.

ONKOVİST alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları kalp durması, akut solunum sıkıntısı sendromu/akciğer ödemi ve şiddetli anafilaktoid reaksiyondur.

Gecikmiş alerjik veya diğer idiyosinkratik reaksiyonlar (birkaç saat ila birkaç gün) nadiren gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4). İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ila orta yoğunluktadır.

ONKOVİST ile 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 (≥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

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık/anafilaktoid reaksiyon*# (ör, anafilaktoid şok§, dolaşım kolapsı§, solunum durması§, 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*
Bilinmiyor: Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) *[1], pulmoner ödem*[1]

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)
Bilinmiyor: NSF

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yeri reaksiyonu[0], sıcaklık hissi
Seyrek: Keyifsizlik/halsizlik, 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 ekstravazasyon, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde ılıklık, enjeksiyon yerinde eritem veya döküntü, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde hematom.

[1] Bu advers ilaç reaksiyonları aşırı duyarlılık reaksiyonları bağlamında ve bağlamı olmaksızın bildirilmiştir.

Alerji yatkınlığı olan hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları diğerlerine kıyasla daha sık gelişir.

Gadobutrol ile izole NSF olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Gadobutrol uygulamasını takiben serum kreatinin değerinde yükselmeler dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunda dalgalanmalar gözlemlenmiştir.

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 yaştan 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.

ONKOVİST hemodiyaliz ile giderilebilir (bkz. Bölüm 4.4).
Renal yetmezlik görülen hastalarda bir doz aşımı durumunda, ONKOVİST hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Üç diyaliz seansından sonra bu maddenin yaklaşık %98'i vücuttan atılır.
Ancak hemodiyalizin, 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

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

Proton manyetik rezonans görüntülemede T_1 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, relaksivite özelliği nedeniyle düşük konsantrasyonlarda dahi relaksasyon zamanlarında belirgin kısalmaya neden olur. Gadobutrolün fizyolojik koşullarda ve klinik açıdan anlamlı alan kuvvetlerinde (1,5 ve 3,0 T) *in vitro* olarak incelenen relaksivitesi, 4,4 – 5,2 L/mmol/sn aralığındadır (bakınız Tablo 1).

Tablo 1: Fizyolojik koşullarda 1,5 ve 3T'de in vitro olarak incelenen GBCA'ların T1 relaksivite aralığı [L/mmol/sn]

	Makrosiklik GBCA'lar			**Lineer GBCA'lar**			
Alan Kuvveti (T)	**Gadobutrol**	**Gadoterik asit**	**Gadoteridol**	**Gadopentetat**	**Gadodiamid**	**Gadobenat**	**Gadoksetat**
1,5	4,6 – 5,2	3,6 – 3,9	4,1 – 4,3	4,1 – 4,2	4,3 – 4,5	6,2 – 6,3	6,9 – 7,3
3,0	4,4 – 5,0	3,3 – 3,5	3,4 – 3,7	3,5 – 3,7	3,5 – 4,0	5,0 – 5,5	5,4 – 6,2

Relaksivite 0,47 ila 2,0 Tesla aralığında manyetik alanın kuvvetine sadece hafif derecede bağımlılık sergiler.

Gadobutrolün yüksek lokal doku konsantrasyonlarında T_2 etkisi sinyal yoğunluğunun azalmasına yol açar.

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.

Çeşitli GBCA'ların kompleks stabilitesi, fizyolojik koşullarda in vitro olarak incelenmiştir. Gadobutrol ve diğer makrosiklik ajanlar için salınan gadolinyum iyonlarının miktarı saptama eşiğinin altında kalmış ve bu durum, bu ajanların fizyolojik koşullardaki yüksek kompleks stabilitesini ortaya koymuştur (bakınız Tablo 2).

Makrosiklik kontrast maddeler gadobutrol, gadoteridol ve gadoterat megluminden, 37°C'de 15 günlük inkübasyon süresi boyunca gadolinyum iyonu salınımı gözlenmemiştir.

Tablo 2: Doğal insan serumunda 15 gün sonra Gadolinyum (Gd) salınımı (pH 7,4 ve 37°C'de) ve HPLC-ICP-MS analiziyle belirlenen ilk Gd salınım hızı (%95 güven aralığı parantez içinde verilmiştir)

GBCA yapısal sınıfı	**INN**	**15 gün sonra Gd^{3+} salınımı (%)**	**İlk hız (%/gün)**
Noniyonik lineer	Gadoversetamid	%21 (19-22)	%0,44 (0,40-0,51)/gün
	Gadodiamid	%20 (17-20)	%0,16 (0,15-0,17)/gün
İyonik lineer	Gadopentetat dimeglumin	%1,9 (1,2-2,0)	%0,16 (0,12-0,36)/gün
	Gadobenat dimeglumin	%1,9 (1,3-2,1)	%0,18 (0,13-0,38)/gün
	Gadofosveset trisodyum	%1,8 (1,4-1,9)	%0,12 (0,11-0,18)/gün
	Gadoksetat disodyum	%1,1 (0,8-1,2)	%0,07 (0,05-0,08)/gün
Makrosiklik	Gadobutrol	Tüm ölçümlerin, kantifikasyon alt sınırı altında kaldığı görülmüştür (15 günden sonra <%0,1)	
	Gadoteridol		
	Gadoterat meglumin		

Klinik etkililik

Pivot bir faz III karaciğer çalışmasında kombine kontrast öncesi ve sonrası MRG'de gadobutrol uygulanan hastalar için ortalama duyarlılık %79, lezyon tespiti ve şüpheli malign karaciğer lezyonlarının sınıflandırılması için özgüllük %81 olarak kaydedilmiştir (hasta bazlı analiz).

Pivot bir faz III böbrek çalışmasında ortalama duyarlılık %91 (hasta bazlı analiz), malign ve benign renal lezyonların sınıflandırılması için özgüllük %85 (lezyon bazlı analiz) olarak saptanmıştır. Ortalama özgüllüğün hasta bazlı bir analizde %52, lezyon bazlı bir analizde %82 olduğu görülmüştür.

Gadobutrol uygulanan hastalarda kontrast öncesinden kombine kontrast öncesi ve sonrası MRG'ye duyarlılık artışı karaciğer çalışmasında %33 (hasta bazlı analiz) ve böbrek çalışmasında %18 (hasta bazlı analiz ve lezyon bazlı analiz) olarak kaydedilmiştir. Kontrast öncesinden kombine kontrast öncesi ve sonrası MRG'ye özgüllük artışı karaciğer çalışmasında %9 (hasta

bazlı analiz) olarak saptanırken, böbrek çalışmasında özgüllüğün artmadığı görülmüştür (hasta bazlı analiz ve lezyon bazlı analiz).

Bireyler içi çapraz geçişli tasarımlı bir çalışmada 132 hastada serebral neoplastik lezyonların görüntülemesinde gadobutrol, gadoterat meglumin (0,1 mmol/kg dozlarda) ile karşılaştırılmıştır.

Birincil etkililik sonlanım noktası, medyan kör okuyucu tarafından hem gadobutrol hem de gadoterat meglumin için genel tercih olmuştur. Gadobutrolün üstünlüğü 0,0004 olan p-değeri ile gösterilmiştir. Genel tercih gadobutrol 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 gadobutrol için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,0003$). Görüntülemede artış oranı gadobutrol 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 gadobutrol ile (129) daha yüksek bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Toplam 336 hastanın yer aldığı bireyler- içi çapraz karşılaştırma çalışmasında, gadobutrol ve gadoteridol (her ikisi de 0,1 mmol/kg) kontrastlanma, görüntü kalitesi ve lezyonların ayırt edilmesi bakımından karşılaştırılmıştır. Bu iki GBCA aynı zamanda lezyon kontrastlanması, lezyon morfolojisi ve lezyon sınırlarının delineasyonu bakımından kontrastsız MRG ile de karşılaştırılmıştır.

Gadobutrol kullanılan MRG (kontrastsız ve kontrastlı kombine şekilde), üç eş birincil görselleştirme değişkeni açısından (lezyon kontrastlanması, lezyon sınırlarının delineasyonu ve lezyon iç morfolojisi) kontrastsız görüntülemeye kıyasla üstünlük sergilemiş ve aynı üstünlüğün gadoteridol için de geçerli olduğu görülmüştür.

Görüntü kalitesi değerlendirildiğinde, üç okuyucu da gadobutrol ve gadoteridol karşılaştırmasında T1 kontrastlı görüntüler için negatif skorlara kıyasla (gadoteridol ile daha yüksek kalite göstergesi) daha fazla pozitif skor (gadobutrol ile daha yüksek relaksiviteye uygun şekilde daha yüksek kalite göstergesi) belirlemiştir. Gadobutrol lehine olan oranlar %36,0, %35,1, %62,2 ve %7,5, %7,5, %24,4 olarak saptanmıştır.

Körlenmiş okuyucuya dayalı malignite saptama değerlendirmesinde, kombine gadobutrolün duyarlılık ve doğruluğu, kombine gadoteridole kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %87,7 ve 85,6 ile %66,7 ve %60,2). Her iki ajan için özgüllük %97,5 olarak kaydedilmiştir.

Klinik güvenlilik (yetişkinler ve pediyatrik popülasyon)
Gadobutrolün çeşitli endikasyonlarda uygulanmasını takiben ortaya çıkan advers reaksiyonların tipi ve sıklığı, büyük bir uluslararası çok merkezli çalışmada (GARDIAN) değerlendirilmiştir. Çalışmaya tüm yaş gruplarından 23.775 hasta dahil edilmiş ve çoğunlukla hafif ila orta dereceli olan advers reaksiyonların düşük oranda meydana geldiği gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların 202'sinde toplam 251 advers olay (AO) bildirilmiş (%0,9) ve 215 olay, 170 hastada (%0,7) meydana gelen advers ilaç reaksiyonları (AİR) olarak kategorize edilmiştir.

En yaygın belgelenen AİR'ler bulantı (%0,3), ardından kusma (%0,1) ve baş dönmesi (%0,1) olmuştur. AİR oranları kadınlarda %0,9 ve erkeklerde %0,6 olarak kaydedilmiştir. AİR oranlarında gadobutrol dozuna göre fark görülmemiştir. AO meydana gelen 202 hastanın beşinde (%0,02) ciddi advers olay (CAO) kaydedilmiş ve dört hastadaki olaylar, tedaviyi yürüten hekim tarafından AİR olarak değerlendirilmiştir.

Pediyatrik popülasyonda, 1.142 çocuğun 8'inde (%0,7) AO bildirilmiştir. Beş çocukta hafif şiddetli AO'lar meydana gelmiş, kalan AO'lar ise orta dereceli olarak sınıflandırılmıştır.

Hiçbir AO'nun şiddetli veya ciddi olmadığı kaydedilmiştir. AO meydana gelen sekiz çocuğun altısı (1.142 çocuğu kapsayan pediyatrik popülasyonun %0,5'i) AİR olarak sınıflandırılmıştır. Kontrastlı görüntülerin kalitesi radyologların subjektif değerlendirmesine göre çocukların %63,7'sinde mükemmel, %34,0'ında iyi, %2,2'sinde orta ve %0,1'inde kötü olarak değerlendirilmiştir. Yetişkin popülasyona benzer şekilde, gadobutrol çocuklarda (<18 yaş) son derece iyi tolere edilmiş ve önerilen dozda mükemmel kontrast kalitesi sağlamıştır.

Pediyatrik popülasyon
MSS, karaciğer ve böbrekler için CE-MRG veya CE-MRA planlanan 138 pediyatrik hasta ve vücudun herhangi bir bölgesi için rutin CE-MRG planlanan 0-<2 yaş grubundaki 44 hasta (miadında doğan neonatlar dahil) ile iki adet faz I/III tek doz çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda değerlendirilen tüm parametreler için tanısal etkililik olduğu ve tanısal güvende bir artış kaydedildiği gösterilmiş, pediyatrik yaş grupları arasında yetişkinlere kıyasla fark olmadığı gözlemlenmiştir. Gadobutrol bu çalışmalarda iyi tolere edilmiş ve yetişkinlerde gadobutrol ile görülen güvenlilik profilinin aynısını sergilemiştir.

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda klinik güvenlilik
Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda nefrojenik sistemik fibroz (NSF) gelişmesine ilişkin potansiyel riskin büyüklüğünün değerlendirilmesi amacıyla yapılan prospektif bir farmakoepidemiyolojik çalışmada (GRIP), değişen derecelerde böbrek yetmezliği olan 908 hastaya CE-MRA için gadobutrol uygulanmıştır. Genişletilmiş orta dereceli, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar, iki yıllık bir süre boyunca NSF bulgu ve semptomları açısından

takip edilmiştir. Toplam 26'sında genişletilmiş orta dereceli, 381'inde orta dereceli ve 174'ünde şiddetli böbrek yetmezliği olan 581 hastanın (%64) iki yıllık tam takibi tamamlanmıştır. Hiçbir hastada NSF gelişmemiştir.
Görüntü kalitesi, gönüllülerin büyük çoğunluğunda (%99,1) tanı için yeterli bulunmuş; tanısal güven çok yüksek veya yüksek olarak derecelendirilmiştir (sırasıyla gönüllülerin %50,2'sinde ve %42,4'ünde).

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. Gadobutrolün insanlardaki farmakokinetik özellikleri dozla orantılıdır. 0,4 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığına kadar olan dozlardan sonra, plazma düzeyi bifazik bir şekilde azalır.

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 enjeksiyon sonrası ölçülmüştür.

Hayvanlar ile yapılan araştırmalar:
Sıçanlarda, tüm GBCA'lar beyne kan-BOS bariyeri üzerinden benzer ve çok düşük bir oranda girmektedir.

Sıçanlarda, gadobutrol dahil olmak üzere GBCA'ların 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.

Beyinde ve vücutta gadolinyum (Gd) varlığı:
Tüm GBCA'ların uygulanmasından sonra beyinde, kemiklerde, deride, karaciğerde, idrarda ve diğer organ ve dokularda uzun bir süre boyunca eser miktarda gadolinyum tespit edilebilir. Gadobutrol gibi makrosiklik GBCA'lar için lineer GBCA'lara kıyasla daha düşük konsantrasyonlar tespit edilebilir. Beyindeki, özellikle globus pallidus ve dentat çekirdek bölgesindeki kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal yoğunluğu, birincil olarak lineer GBCA'ların çoklu İV uygulamalarından sonra gözlemlenmiştir. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:
Gadobutrol metabolize olmaz.
Plazma veya idrarda metabolit saptanmaz.

Eliminasyon:

Gadobutrolün 2 saat içinde %50'den fazla ve 12 saat içinde verilen dozun %90'ından fazlası renal eliminasyona kıyasla idrardan 1,81 saatlik (1,33 – 2,1 saat) bir ortalama yarı ömür ile elimine edilir.

Gadobutrol böbrekler tarafından değişmemiş bir biçimde itrah edilir. Ekstrarenal eliminasyon ihmal edilebilir düzeydedir. 0,1 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığı dozunda, dozun ortalama %100,3 ± %2,6'sı uygulamadan sonraki 72 saat içinde atılmıştır.

Sağlıklı insanlarda gadobutrolün renal klerensi 1,1 ila 1,7 mL dk^{-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, C_{maks}, EAA) ve dozdan bağımsızdır (ör, V_{ss}, $t_{1/2}$).

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 (bkz. Bölüm 4.2).

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 klirensi ve V_{ss}'nin yanı sıra eliminasyon yarılanma ömrü ve atılım hızı açısından benzer değerler verdiği kanıtlanmıştır.

Toplam klirens (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>CLCR>30 mL/dk) 5,8 saate, diyaliz görmeyen şiddetli yetersizliği olan hastalarda (CLCR<30 mL/dk) ise 17,6 saate uzamıştır.

Ortalama serum klerensi hafif-orta düzeyli yetersizliği olan hastalarda ((80>CLCR>30 mL/dk) 0,49 mL/dk/kg'a, şiddetli yetersizliği olan hastalarda (CLCR<30 mL/dk) ise 0,16 mL/dk/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 yaklaşık % 80'i 5 gün içerisinde idrarla itrah edilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). 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 güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite 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 güvenlilik 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

Kalsobutrol sodyum
Trometamol
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında 24 saat stabil kalmaktadır ve bu süreden sonra atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 mm klorobütil gri kauçuk tıpa ve 20 mm alüminyum flip-off gri kapak ile kapatılmış, 7,5 mL çözelti içeren 10 mL kapasiteli tip I renksiz cam flakonlarda kullanıma 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama şekli ile ilgili önlemler için bölüm 4.2'ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçsel İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk.
No: 1703/2 Çayırova/KOCAELİ
Tel: (0850) 250 66 56
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2026/163

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.05.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ