

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>Н-2575</u> , <u>22.04.08</u>
Одобрено: <u>17/13.05.08</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа 604,72 mg гадобутрол (gadobutrol) (съответстващ на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Физико-химични свойства:

Осмолалитет при 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Вискозитет при 37°C: 4,96 mPa s

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистра, безцветна до бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Контрастно усилване при образно изследване с магнитен резонанс (MRI) на черепа и гръбначния стълб.

Контрастно усилване при MRI на черния дроб или бъбреците при пациенти, при които има съмнение за или белези на огнищни лезии, за разграничаване между доброкачествени и злокачествени лезии.

Контрастно усилване при магнитно резонансна ангиография (CE-MRA).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Gadovist трябва да се прилага само от лекари с опит в клиничната употреба на MRI.

• Обща информация

Необходимата доза се прилага интравенозно като болусна инжекция. Контрастно усиленото MRI изследване може да започне веднага след това (малко след инжектирането в зависимост от използваната импулсна последователност и протокола на изследването).

Оптимален контраст се наблюдава за CE-MRA по време на първия артериален поток, а за ЦНС - в рамките на около 15 минути след инжектиране на Gadovist (времето зависи от типа на лезията/тъканта). Тъканното усилване е с продължителност до 45 минути след инжектирането на Gadovist.

Сканирането при напрегнатост на полето T1 е особено подходящо за контрастно усилване.

По възможност вътресъдовото приложение на контрастното вещество трябва да се извършва в легнало положение на пациента. След самото прилагане пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне половин час, тъй като опитът показва, че голяма част от нежеланите реакции се проявяват в този интервал от време.

Указания за употреба:



Лекарственият продукт трябва да бъде визуално проверен преди употреба.

Gadovist не трябва да бъде използван в случай на сериозна загуба на цвета, поява на частици или повреда в опаковката.

Предварително напълнените спринцовки трябва да бъдат взети от опаковката и приготвени за инжектиране непосредствено преди употребата им.

Капачката отгоре трябва да бъде отстранена от предварително напълнената инжекция непосредствено преди употреба.

- Дозирание
- Възрастни

Показания свързани с ЦНС :

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесно тегло (mmol/kg телесно тегло). Това съответства на 0,1 ml/kg телесно тегло от 1,0 M разтвор.

Ако въпреки липсата на ясна MRI находка остане сериозно клинично съмнение за наличие на лезия или в случаите, когато по-прецизна информация би повлияла върху лечението на пациента, е възможно допълнително инжектиране на максимум 0,2 mmol/kg телесно тегло до 30 минути след първата инжекция.

CE-MRI на черен дроб и бъбреци:

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесно тегло (mmol/kg телесно тегло). Това съответства на 0,1 ml/kg телесно тегло от 1,0 M разтвор.

CE-MRA:

За 1 зрително поле (ЗП): 7,5 ml при телесно тегло под 75 kg; 10 ml при телесно тегло 75 kg и по-висока (съответства на 0,1-0,15 mmol/kg телесно тегло).

За повече от 1 зрително поле (ЗП): 15 ml при телесно тегло под 75 kg; 20 ml при телесно тегло 75 kg и по-висока (съответства на 0,2-0,3 mmol/kg телесно тегло).

- Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Gadovist при популация под 18 години поради липсата на данни за ефикасност и безопасност.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Gadovist не трябва да се използва при пациенти с некоригирана хипокалиемия. При пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания Gadovist трябва да се прилага само след внимателна преценка на рисковете и ползите, поради наличието само на ограничени данни към настоящия момент.

Gadovist трябва да се прилага особено внимателно при пациенти

- с доказан вроден синдром на удължения QT-интервал или с фамилна анамнеза за синдром на удължения QT-интервал
- с анамнеза за предхождащи аритмии след прием на лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполаризация
- които в момента приемат лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполаризация напр. антиаритмични средства от Клас III (напр. амиодарон, соталол).

Не може да бъде изключена вероятността при отделни пациенти Gadovist да причини аритмии тип torsade de pointes (вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Понеже при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция, количеството вещество се елиминира за по-дълго време, при тях трябва внимателна преценка на ползите и рисковете. При



особено тежки случаи се препоръчва отстраняване на Gadovist от организма посредством екстракорпорална хемодиализа: за отстраняване на препарата от организма са необходими поне 3 диализни сеанса в рамките на 5 дни след инжектирането.

При клиничните проучвания върху ограничен брой пациенти не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция. Данните са прекалено ограничени, за да позволят изключването на евентуален нефротоксичен ефект или евентуално утежняване на бъбречното увреждане.

Съобщавани са случаи на нефрогенна системна фиброза (NSF), свързана с приложението на някои контрастни вещества, съдържащи гадолиний, при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <30ml/min/1,73m²). Тъй като има възможност при употребата на Gadovist да се прояви NSF, той трябва да се прилага при тези пациенти след внимателна преценка.

Стандартните изисквания за безопасност при изследване с магнитен резонанс и особено онези, за изключване на феромагнитни материали, важат и когато се използва Gadovist.

След прилагане на Gadovist са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, подобно на съобщаваните за други контрастни вещества, които съдържат гадолиний. За да може в случай на подобна спешност да се реагира незабавно е необходимо наличието на лекарствени продукти и апаратура (напр. ендотрахеална тръба и респиратор).

При пациенти с алергична предиспозиция решението за прилагане на Gadovist трябва да се вземе след особено внимателна преценка на съотношението риск/полза. В редки случаи са наблюдавани късни анафилактични реакции (след часове до дни).

Необходимо е особено внимание при пациенти с нисък праг на поява на гърчове подобно на всички други контрастни вещества, съдържащи гадолиний.

При инжектиране на Gadovist във вени с тесен лумен има вероятност от поява на нежелани реакции като зачервяване и оток.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на гадобутрол при бременни жени. Проучванията при животни показват, че само многократното приложение на гадобутрол в матернотоксични дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика) води до забавяне на ембрионалното развитие и смърт на ембриона, но не води до тератогенност. Потенциалният риск от единично приложение при хора не е известен.

Gadovist не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

До момента няма проучвания за преминаването на Gadovist в кърмата при хора. При животни малки количества гадобутрол преминават в млякото (>0,01 % от приложената доза). Кърменето трябва да се преустанови за поне 24 часа след прилагането на гадобутрол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са “редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)” до “нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)”



При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта

	Нежелани реакции по данни от клинични проучвания (общо над 2 900 пациента)		Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговата фаза – спонтанни съобщения
Системо-органен клас	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест, Тахикардия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване, Парестезии, Дисгезия	Паросмия	Загуба на съзнание, Конвулсии
Нарушения на очите			Конюнктивит, Оток на клепачите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Респираторен арест, Бронхоспазъм, Цианоза, Оток в областта на орофаринкса, Кашлица, Кихане
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Обрив	Оток на лицето, Хиперхидроза, Сърбеж, Еритем
Съдови нарушения	Вазодилатация	Хипотония	Циркулаторен колапс, Зачервяване на лицето
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, Реакции на мястото на инжектиране		Чувство за горещина, Общо неразположение.
Нарушения на имунната система		Анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок

Допълнителна информация за безопасността:

Има нечести съобщения за краткотрайни леки до умерени усещания за студено, затопляне или болка на мястото на инжектиране при венепункция или инжектиране на контрастни вещества.

Параваскуларното инжектиране на Gadovist около кръвоносен съд може да причини болка с продължителност до няколко минути.



Има нечести съобщения за реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, обрив, вазодилатация) най-често леки до умерени. В редки случаи могат да се развият анафилактични реакции, достигащи дори до шок. Късните анафилактични реакции (след часове до дни) се наблюдават рядко (вижте точка 4.4).

Реакциите на свръхчувствителност се срещат по-често при пациентите с алергична предиспозиция в сравнение с останалите пациенти.

4.9 Предозиране

Максималната единична дневна доза, пробирана при хора, е 1,5 mmol гадобутрол/kg телесно тегло. До момента не са наблюдавани белези на интоксикация от предозиране в рамките на клинично приложение.

Поради потенциалните ефекти на Gadovist върху сърдечната реполяризация в случаи на предозиране са възможни нарушения на сърдечния ритъм. Като предпазни мерки се препоръчват мониториране на сърдечната функция (вкл. ЕКГ) и на бъбречната функция.

При предозиране Gadovist може да се отстрани от организма посредством екстракорпорална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: V08C A09

Парамагнитно контрастно вещество.

Засилващият контраста ефект се дължи на гадобутрол – нейонен комплекс от гадолиний(III) и макроцикличния лиганд дихидрокси-хидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триацетна киселина (dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid - butrol).

В клинични дози приложение гадобутрол води до скъсяване на релаксационното време на протоните на водата в тъканите. При 0,47 T (20 MHz), pH 7 и 40°C парамагнитния ефект (релаксативност), определен от въздействието върху лонгитудиналното релаксационно време на спин кристалната решетка (T1) – е около 3,6 l mmol⁻¹ sec⁻¹ и спин-спин релаксационното време (T2) е около 4 l mmol⁻¹ sec⁻¹. В интервала 0,47 до 2,0 Tesla, релаксативността показва само лека зависимост от напрегнатостта на магнитното поле.

Гадобутрол не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и така не се натрупва в здравата мозъчна тъкан или в лезии с интактна кръвно-мозъчна бариера. При високи локални тъканни концентрации на гадобутрол T2 ефектът се изразява в намаляване интензитета на сигнала.

При едно основно проучване от фаза III при чернодробна патология средната чувствителност при комбиниран MRI преди и след приложение на контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, е била 79 %, а специфичността – 81 % за откриване на лезии и диференциране на евентуални малигнени чернодробни лезии (анализ по пациенти).

При едно основно проучване от фаза III при бъбречна патология средната чувствителност е била 91 % (анализ по пациенти) и 85 % (анализ по лезии) при отдиференцирането на малигнени и бенигнени бъбречни лезии. Средната специфичност при анализа по пациенти е била 52 %, а при анализа по лезии – 82 %.

Увеличението на чувствителността при комбиниран MRI преди и след приложение на контраст в сравнение с MRI преди контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, е било 33 % при чернодробна патология (анализ по пациенти) и 18 % при бъбречна патология (анализ по пациенти и анализ по лезии). Увеличението на специфичността при комбиниран MRI преди и след приложение



на контраст в сравнение с MRI преди контраст е било 9 % при чернодробна патология (анализ по пациенти), докато при бъбречната патология не е установено увеличение на специфичността (анализ по пациенти и анализ по лезии).

Всички резултати са средни стойности при слепи за разчитащи изображенията проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, гадобутрол се разпределя бързо в екстрацелуларното пространство. Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо ниско.

При хора фармакокинетиката на гадобутрол е пропорционална на дозата. В дози до 0,4 mmol гадобутрол/kg телесно тегло, плазменото ниво спада след ранната фаза на разпределение със среден терминален полуживот от 1,8 часа (1,3 – 2,1 часа), което отговаря на бъбречната скорост на елиминация. При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg телесно тегло 2 минути след инжектирането в плазмата се измерва средно 0,59 mmol гадобутрол/l, а 60 минути след инжектирането - 0,3 mmol гадобутрол/l. В рамките на 2 часа над 50 % от приложената доза се елиминира с урината, а след 12 часа – повече от 90 % (или 92 %). При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg телесно тегло средно $100,3 \pm 2,6$ % от дозата се екскретират в рамките на 72 часа след прилагане. При здрави индивиди бъбречният клирънс на гадобутрол е 1,1 до $1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ и така се явява сравним с бъбречния клирънс на инулин, което показва, че гадобутрол се елиминира основно посредством гломерулна филтрация. По-малко от 0,1 % от дозата се елиминира с фекалиите. В плазмата и в урината не се установяват метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

Многократното прилагане при токсикологични проучвания върху репродуктивните възможности води до забавяне на ембрионалното развитие при плъхове и увеличаване на ембрионалния леталитет при маймуни и зайци само при прилагане на матернотоксични дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика). Не е известно дали при единична доза може да има подобни ефекти.

Ефектите върху сърдечно-съдовата система, които се наблюдават при животни (кучета) при нива на експозиция сходни с (0,25 mmol/kg) и по-високи (1,25 mmol/kg) от максималните клинични нива на експозиция, са били дозозависимо транзиторно покачване на артериалното налягане (5 % и 10 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор) и на контрактилитета на миокарда (5 % и 16 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор).

Фармакологичните проучвания за безопасността по отношение на сърдечно-съдовата система, както и клиничните проучвания от фаза I показват белези за евентуален блокиращ ефект на Gadovist върху калиевите канали в сърцето и повлияване на сърдечната реполяризация при прилагане в дози 3 до 8 пъти по-високи от тези, които обикновено се прилагат на пациенти. Поради това не може да бъде изключена вероятността при отделни пациенти Gadovist да причини аритмии по тип torsade de pointes

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев калкобутрол
Трометамол
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости



При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на лекарствения продукт в търговската опаковка:
3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Една предварително напълнена спринцовка от 10 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържаща 7,5 ml инжекционен разтвор.

Една предварително напълнена спринцовка от 20 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържаща 20 ml инжекционен разтвор.

Опаковки от:

1 и 5 предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният при дадено изследване Gadovist трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният продукт трябва да се депонира съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
Muellerstrasse 178
13353 Berlin, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-6599/28.12.2002
20021053/28.12.2002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28.12.2002

Дата на последно подновяване: няма

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2007

