

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

Gadovist 1.0 mmol/ml
Гадовист 1.0 mmol/ml

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор за инжектиране съдържа 604.72 mg gadobutrol (еквивалент 1 mmol) като лекарствена съставка.

За помощни вещества виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инжектиране.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- Контрастно усилване при краниално и спинално изследване с магнитен резонанс (MRI):

След инжектиране на Gadovist се подобрява получената, в сравнение с обикновен MRI, диагностичната информация, в области с пропусклива или липсваща кръвно-мозъчна бариера, в резултат на променена перфузия или на увеличаването на извънклетъчното пространство, напр. при първични и вторични тумори, възпалителни заболявания, демиелинизиращи заболявания.

Специални показания при спинален MRI: диференциране на интра- и екстратуморални тумори, демонстриране на зони със солидни тумори в познат канал, определяне разпространението на интрамедуларни тумори.

Разтворът от 1.0 mmol/ml разтвор Gadovist е особено подходящ за показания, при които се изискват високи дози: като при случаи, когато изключването или демонстрирането на допълнителни огнища може да определи лечението или поведението при пациента, за откриване на много малки лезии и за визуализиране на лезии, които трудно поемат контраста.

Разтворът от 1.0 mmol/ml разтвор Gadovist е подходящ и за перфузионни изследвания: за диагностициране при инсулт, откриване на огнищна церебрална исхемия и перфузия на тумори.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

4.2.1 Обща информация

Нужната доза се поставя венозно като болусна инжекция. Контрастно-усиленият MRI може да започне непосредствено след това (малко след инжектирането, в зависимост от

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6599/28.12.02	
629/19.11.2002	<i>Менделова</i>



използваните секвенции и протокола на изследването). Оптимално контрастиране се наблюдава по време на артериалната фаза на магнитно-резонансна ангиография и около 15 минути след инжектирането на Gadovist за други индикации (времето зависи от типа на лезията/тъканта). Усилването обикновено продължава 45 минути след инжектиране на Gadovist.

Следва да се съблюдават общите правила за безопасност, валидни за изследването с магнитен резонанс.

Известно е, че прилагането на всички екстрацелуларни контрасти за изследване с магнитен резонанс е съпроводено с гадене и повръщане. Поради това пациентите следва да се въздържат от приемане на храна два часа преди изследването, което намалява риска от повръщане и възможно аспириране.

4.2.2 Дозиране

Вътресъдовото приложение на контраст трябва, ако е възможно, да се извърши в легнало положение на пациента. След това пациентът трябва да бъде под наблюдение не по-малко от 30 минути, тъй като опитът с контрасти показва, че повечето от нежеланите реакции се развиват в този период.

T1-секвенциите са особено подходящи за контрастно-усилени изследвания. За изследвания с мозъчна перфузия се препоръчват T2-секвенциите.

Максималната дневна доза от 1.5 ml/kg телесно тегло от 1.0 mmol/ml разтвор на Gadovist приложена върху хора, се понася добре.

Възрастни

Краниално и спинално магнитно резонансно изследване

Обикновено приложението на доза от 0.1 ml/kg телесно тегло 1.0 mmol/ml разтвор Gadovist (еквивалент на 0.1 mmol/kg телесно тегло) е достатъчно за получаване на отговор на търсения при изследването въпрос.

Ако има убедителни клинични данни за персистиране на лезията, независимо от нормалната находка с контрастно усилен MRI или ако по-точната информация относно броя, размера или обхвата на лезиите може да повлияе клиничното поведение или лечението на пациента, допълнителното инжектиране на 0.1 или дори 0.2 ml/kg телесно тегло от 1.0 mmol/ml разтвор на Gadovist до 30 минути след първата инжекция може да увеличи диагностичната полза от изследването.

За изключването на метастази или рекурентни тумори, инжектиране на 0.3 ml/kg телесно тегло от 1.0 mmol/ml разтвор на Gadovist често дава по-голяма сигурност при диагнозата. Това касае лезии с лоша визуализация и/или малко екстрацелуларно пространство, или при използване на относително по-леки T1-секвенции.

За изследвания с перфузия на мозъка: Препоръчват се T2-секвенции, в комбинация с MRI изследване на мозъка и гръбначния стълб, за откриване на масивни лезии и за откриване на локална исхемия без съмнения за масивни лезии.

За тези изследвания се препоръчва използването на инжектор: 0.3 ml/kg телесно тегло от 1.0 mmol/ml разтвор на Gadovist (3 - 5 ml/sec).



CE-MRA

Изобразяване на едно поле на изследване	7.5 ml за телесно тегло под 75 kg 10 ml за телесно тегло от 75 kg и по-високо (съответства на 0.1-0.15 mmol/kg тегло)
Изобразяване на повече от едно поле на изследване	15ml за телесно тегло под 75 kg 20ml за телесно тегло от 75 kg и по-високо (съответства на 0.2-0.3mmol/kg тегло)

Деця

Засега няма клиничен опит с пациенти на възраст под 18 години.

4.3. Противопоказания

Повишена чувствителност към някои от съставките.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При подобни продукти се съобщава за анафилактични реакции, които не могат да бъдат изключени и при Gadovist (виж 4.8 Нежелани реакции). При извършване на изследването трябва да са осигурени медикаменти и оборудване (напр. ендотрахеална тръба и кислород за обдишване). При пациенти с алергична предиспозиция решението за прилагане на Gadovist трябва да се предхожда от внимателна оценка на отношението риск-полза. Както и при останалите контрасти могат да се развият късни (след часове или дни) реакции.

До момента не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция.

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция трябва внимателно да се прецени съотношението полза-риск, тъй като в тези случаи елиминирането на контраста се забавя. При особено тежки случаи се препоръчва елиминирането на Gadovist от организма с помощта на хемодиализа: след 3 хемодиализи от организма се изчиства около 98% от продукта.

Както и при останалите контрасти съдържащи gadolinium chelate, необходими са специални предпазни мерки при пациенти с нисък праг за поява на гърчове.

Състояния на възбуда, тревожност и болка могат да увеличат риска от нежелани реакции или да усилят свързани с приложението на контраста реакции.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия с други медикаменти.

4.6. Бременност и кърмене

- Бременност



Няма достоверни данни за приложението на gadobutrol при бременни. Gadovist не трябва да се прилага при бременност, освен ако е абсолютно наложително.

Експериментите с животни не показват ембриотоксичен или тератогенен ефект при прилаганите диагностични дози Gadovist. При многократно дозиране на gadobutrol при животни само токсични за майката нива (8 до 17 пъти диагностичната доза) причиняват забавяне на ембрионалното развитие и смърт на ембриона, но не и тератогенност. Потенциалният риск от еднократно приложение при хора не е известен.

- Кърмене

До момента няма проучвания върху преминаването на Gadovist в кърмата.

От експериментите с животни е известно, че минимални количества Gadovist (под 0.01% от прилаганите дози) преминават в кърмата. Кърменето следва да бъде преустановено не по-малко от 24 часа след приложението на Gadovist.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не е известно.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При пациенти с алергична предиспозиция по-често се наблюдават реакции на повишена чувствителност. В редки случаи могат да се появят анафилактични реакции, съпроводени със задух и други симптоми, до шок. Както и при останалите контрасти могат да се развият забавени реакции (след часове или дни) (виж Раздел 4.4). В единични случаи след приложение на Gadovist са наблюдавани псевдоалергични кожни реакции.

Кратки леки до средно-тежки прояви на изстиване, затопяване или болка в мястото на инжектиране са възможни във връзка с пунктирането на вена или инжектиране на контраста .

В единични случаи се съобщава за гадене или повръщане. Веднага след болусната инжекция може да се развие транзиторно усещане за определен вкус или мирис.

Наблюдавани са вазодилатация и хипотензия.

В отделни случаи се съобщава за преходно главоболие и световъртеж.

Параваскуларното инжектиране на Gadovist може да причини болка в тъканите с продължителност до няколко минути. Не са наблюдавани други тъканни реакции.

Има съобщения за поява на гърчове, втрисане и синкоп след прилагането на подобни продукти. Досега не е била установена причинно-следствена връзка.

4.9. Предозиране

Досега няма данни за прояви на интоксикация след предозиране в клинични условия. На основата на резултатите от проучванията за острата токсичност може да се направи заключението, че е малко вероятно използването на Gadovist да крие риск от остра интоксикация.



При предозиране поради невнимание Gadovist може да бъде елиминиран от организма чрез екстракорпорална диализа (виж "4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Gadovist представлява парамагнитен контраст за визуализиране при магнитен резонанс. Контрастно-усилващият ефект се осъществява от gadobutrol, неутрален комплекс, съдържащ gadolinium (III) и макроцикличната връзка dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-триоцетна киселина (butrol).

При T2-секвенциите индукцията на флукутации в локалното магнитно поле от големия магнитен момент на gadolinium води до намаляване на сигнала от тъканите.

Gadobutrol води до отчетливо скъсяване на релаксационните времена дори в ниски концентрации. При pH 7 и 40°C степента на релаксация се определя от взаимодействията - спин-решетка на протоните в плазмата и е около 5.6 1/mmol sec, а спин-спин релаксационното време е около 6.5 1/mmol sec. Степента на релаксация показва слаба зависимост от силата на магнитното поле.

Макроцикличната връзка формира стабилен комплекс с парамагнитния гадолинов йон, с изключително висока стабилност in vivo и in vitro. Gadobutrol е силно разтворим във вода и представлява изключително хидрофилно съединение с коефициент на деление между n-butanol и буфера при pH 7.6 около 0.006. Веществото няма особености по отношение протеинното свързване или потискане на ензимите. Gadovist не активира системата на комплемента и поради това най-вероятно е с много нисък потенциал за индуциране на анафилактични реакции.

Резултатите от клиничните изпитвания показват, че няма данни за увреждане на общото състояние или за негативно въздействие върху чернодробната, бъбречната или сърдечно-съдовата функции.

Физико-химичните свойства на 1.0 mmol/ml разтворът на Gadovist показани по-долу, са:

Осмоларитет при 37°C (mOsm/l разтвор)	1117
Осмоларитет при 37°C (mOsm/kg вода)	1603
Вискозитет при 37°C (mPa.s)	4.96

5.2 Фармакокинетични свойства

В организма gadobutrol има поведение подобно на това на останалите съединения с висока хидрофилност, които са биологично инертни и се екскретират през бъбреците (напр. mannitol или inulin).

След венозно приложение gadobutrol бързо се разпределя в извънклетъчното пространство и се елиминира в непроменен вид през бъбреците чрез гломерулна филтрация. Екстрареналното елиминиране е незначително.

Доказано е, че при плъхове gadobutrol не преминава през интактна кръвно-мозъчна



бариера, а преминаването през плацентата е незначително, като само 0.01% от приложената доза се открива в плода. При плъхове се установява изключително ниско ниво на отделяне на съединението в кърмата (0.01% от дозата). Няма данни за ентерохепатална циркулация. Абсорбцията след перорално приложение е изключително ниска.

Фармакокинетиката на gadobutrol при хора е пропорционална на дозата. При доза до 0.4 mmol gadobutrol/kg телесно тегло, нивото в плазмата спада след фазата на ранно разпределение при средно крайно време на полу-живот 1.81 часа (1.33 - 2.13 часа), идентично на скоростта на бъбречно елиминиране. При доза от 0.1 mmol gadobutrol/kg телесно тегло 2 минути след инжектирането е измерена стойност от средно 0.59 mmol gadobutrol/l плазма, а 60 минути след инжектирането тази стойност е 0.3 mmol gadobutrol/l плазма. До два часа с урината се елиминира повече от 50% от приложената доза, като на 12 час тази стойност достига 90%. При доза от 0.1 mmol gadobutrol/kg телесно тегло средно 100.3 +/- 2.6% от дозата се екскретира до 72 часа след приложението. При здрави индивиди бъбречният клирънс на gadobutrol е 1.1 до 1.7 ml min⁻¹ kg⁻¹, което е близко до бъбречният клирънс на inulin и доказва предположението, че gadobutrol се елиминира основно чрез гломерулна филтрация. По-малко от 0.1% се елиминира с фекалиите. В плазмата и урината не се откриват метаболити.

- **Особености при пациенти**

При пациенти с увредена бъбречна функция времето на полу-живот на Gadovist в серума се удължава в съответствие с намалената гломерулна филтрация. Пълно отделяне с урината при пациенти с лека и средно-тежка степен на бъбречно увреждане се наблюдава до 72 часа. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция не по-малко от 80% от приложената доза се открива в урината до 120 часа. Ако бъбречната функция е силно ограничена, може да се наложи хемодиализно лечение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Резултатите от експерименталните проучвания върху ситерна поносимост при животни след многократно венозно приложение не се отличават от картината при еднократно диагностично приложение на Gadovist при хора.

От направените експериментални проучвания върху локалната толерантност към Gadovist след еднократно или многократно венозно приложение, както и при еднократно интраартериално приложение е видно, че може да се очаква поява на нежелани локални реакции от страна на кръвоносните съдове при хора.

Резултатите от експерименталните проучвания с еднократно паравенозно, подкожно и мускулно приложение показват, че могат да се развият леки локални реакции на непоносимост в мястото на приложение след неволно паравенозно приложение.

При проучвания върху репродуктивната токсичност: многократното приложение причиняват забавяне в ембрионалното развитие при плъхове и повишаване на ембриолеталитета при маймуни и зайци само в токсични за майката дози (8 до 17 пъти над диагностичната доза). Не е известно доколко подобни ефекти могат да се индуцират и от еднократно приложение.

Проучванията върху генотоксичните ефекти (гено-, хромозомно-, и геномно-мутационни тестове) на Gadovist in vivo и in vitro не дават данни за наличие на мутагенен потенциал.



Не е извършвано проучване върху туморогенния потенциал на Gadovist. Приема се, че не е необходимо, тъй като Gadovist няма генотоксични свойства и липсва токсичен ефект върху бързо растящите тъкани.

Проучванията върху контактнo-алергизация ефект на Gadovist показват, че продуктът няма алергизиращ потенциал.

При проучвания върху животни, в зависимост от приложената доза, Gadovist може временно леко да повиши кръвното налягане и миокардния контрактилитет. Същевременно в концентрациите, които се получават в организма след венозно инжектиране тези ефекти са от минимално физиологично клинично значение. При хора не се наблюдава повишение на кръвното налягане.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Освен активната съставка, gadovist съдържа и следните помощни вещества:

Calcobutrol sodium
Trometamol
1 N hydrochloric acid
water for injection

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

Три години.

След като предварително напълнената спринцовка се приготви за приложение, при условия на асептика Gadovist запазва стабилността си не по-малко от 8 часа на стайна температура.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Няма.

6.5. Вид и състав на първичната опаковка

- Предварително напълнена спринцовка от 7.5 ml (спринцовка от 10 ml) и 20 ml в спринцовка от 20 ml.

Цилиндър: Безцветно стъкло тип I, силиконизирано с емулсия от силиконово масло
Стопер на буталото: хлоробутил еластомер, силиконизиран с емулсия от силиконово масло
Капачка: хлоробутил еластомер



Адаптер Luer Lock: поликарбонат
Капачка за
обезопасяване: полипропилен

6.6. Инструкции за употреба

Предварително напълнената спринцовка следва да се приготвя за приложение непосредствено преди приложение. Ако по време на изследването част от контрастния разтвор не се използва, остатъкът следва да се изхвърли.

7. Носител на разрешителното за употреба

Schering AG
13342 Berlin, Germany
Muellerstrasse 170-178
tel (030) 4930 46812526
fax(030) 4930 468 8002

8. Производител

Schering AG
10589 Berlin, Germany
Max-Dohrn Str .8-10
tel (030) 349890
fax(030) 349 8911

Schering AG
13342 Berlin, Germany
Muellerstrasse 170-178
tel (030) 4930 46812526
fax(030) 4930 468 8002

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

11. 09. 01

