

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GADOMİN® 469 mg/ml IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde: 1 ml çözelti 469 mg gadopentetat dimeglumin tuzu (0.5 mmol gadopentetat dimeglumin tuzuna eşdeğer) içerir.

10 ml flakon..... 4,690 mg

15 ml flakon..... 7,035 mg

20 ml flakon..... 9,380 mg gadopentetat dimeglumin tuzu içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Flakon.

Berrak, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

Tıbbi ürün yalnızca intravenöz olarak diagnostik kullanım içindir.

- Kranyial ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

GADOMİN, özellikle tümörlerin gösterilmesinde ve meningioma şüphesi, (akustik) nörinoma, invazif tümörler (örn. glioma) ve metastazların ayırıcı tanılarının konulmasında; küçük ve/veya izointens tümörlerin gösterilmesinde; cerrahi ya da radyoterapiden sonra nüks şüphesinde; hemanjiyoblastoma, ependimoma ve küçük pitüiter adenomaları gibi seyrek görülen neoplazmaların ayırıcı tanısında; serebral kökenli olmayan tümörlerin yayılımlarının daha iyi değerlendirilmesinde endikedir.

Ek olarak spinal MRG'de: intramedüller ve ekstramedüller tümörlerin ayırıcı tanısında; bir kavitasyon varlığının bilindiği durumlarda solid tümör alanlarının gösterilmesinde; intramedüller tümörlerin yayılımlarının saptanmasında endikedir.

- Tüm vücut MRG

Yüz, ense bölgesi, kalp dahil torakal ve abdominal alan, meme, pelvis bölgesi ve aktif ile pasif hareket sistemini ve tüm vücut damar görüntülemesini kapsar.

GADOMİN, özellikle aşağıdaki durumlarda diyagnostik bilgi sağlar:

- Tümör, enflamasyon ve vasküler lezyonların saptanması ya da dışlanmasında,
- Bu lezyonların sınırları ve yayılımlarının belirlenmesinde,
- Lezyonların iç yapıları hakkında ayırıcı tanıda,
- Normal ve patolojik değişime uğramış dokuların dolaşım durumlarının değerlendirilmesinde,
- Tedavi sonrası, tümör ve nedbe dokusu ayırıcı tanısında,
- Cerrahi sonrası tekrarlayan disk prolapsusu tanısında,
- Anatomik organ tanısı ile kombine semikantitatif renal fonksiyon değerlendirmesi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kraniyal ve spinal MRG

Erişkinler: Genelde 0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı uygulanması, iyi kontrast artışı sağlamak ve klinik sorunun yanıtını almak için yeterlidir.

Normal miktarda kontrast madde kullanılmış MRG’de klinik açıdan ciddi bir şüphenin devam etmesi halinde, MRG’yi takip eden 30 dakika içerisinde derhal ilave olarak 0.2 ml/kg vücut ağırlığı, hatta 0.4 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı enjeksiyonu tanısal verimi artırabilir.

Erişkinlerde metastazların veya nüks eden tümörlerin dışlanması için 0.6 ml GADOMİN /kg vücut ağırlığı tanısal verimi artırabilir.

Çocuklar (yeni doğanlar ve 2 yaşın altındaki infantlar dahil):

0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı tanısal olarak uygun kontrast sağlamak için yeterlidir.

GADOMİN 4 haftaya kadar olan yeni doğanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

1 yaşına kadar olan bebeklerde böbrek fonksiyonları olgunlaşmamış olduğundan, GADOMİN bu hastalarda ancak dikkatli değerlendirme yapıldıktan sonra ve 0.2 ml/kg vücut ağırlığını aşmayan dozda kullanılmalıdır. Bir tarama sırasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlanan uygulama konusunda yeterli bilgi bulunmadığından, GADOMİN enjeksiyonları, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça tekrarlanmamalıdır.

Normal miktarda kontrast madde kullanılmış MRG'de klinik açıdan ciddi bir şüphenin devam etmesi halinde, 1 yaşın üzerindeki hastalarda MRG'yi takip eden 30 dakika içerisinde ilave olarak 0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı enjeksiyonu tanısal verimi artırabilir.

Bebeklerde (1 ay – 2 yaş) gerekli olan doz manuel olarak verilmelidir.

Tüm vücut MRG

Erişkinler:

Genelde 0.2 ml/kg vücut ağırlığı GADOMİN uygulanması, iyi kontrast artışı sağlamak ve klinik sorunun yanıtını almak için yeterlidir.

Özel olgularda (örn. az vaskülarize ve/veya küçük ekstraselüler alana sahip lezyonlar) yeterli kontrast etki sağlanabilmesi için 0.4 ml/kg vücut ağırlığı GADOMİN dozu uygulaması gerekli olabilir. Bu durum özellikle rölatif olarak hafifçe T₁ - ağırlıklı tarama sekanslarında geçerlidir.

Erişkinlerde lezyon veya tümör nükslerinin dışlanması için 0.6 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı genellikle daha fazla tanısal güven sağlayabilir.

Erişkinlerde damarların görüntülenmesi için, incelenen bölgeye ve inceleme tekniğine göre 0.6 ml/kg vücut ağırlığına kadar doza gerek duyulabilir.

Çocuklar (2 yaş üzeri)

Genel olarak, 0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı tanısal olarak uygun kontrast sağlamak için yeterlidir.

Özel olgularda (örn. az vaskülarize ve/veya küçük ekstraselüler alana sahip lezyonlar) yeterli kontrast etki sağlanabilmesi için 0.4 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı dozu uygulaması gerekli olabilir. Bu durum özellikle rölatif olarak hafifçe T₁ - ağırlıklı tarama sekanslarında geçerlidir.

Yeni doğanlar ve 2 yaşın altındaki infantlar:

GADOMİN 4 haftaya kadar olan yeni doğanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

2 yaşın altındaki çocuklarda deneyim kısıtlıdır. Ancak, bu kısıtlı deneyim 0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığının bu özel grupta kullanılabileceğini göstermiştir.

1 yaşına kadar olan bebeklerde böbrek fonksiyonları olgunlaşmamış olduğundan, GADOMİN bu hastalarda ancak dikkatli değerlendirme yapıldıktan sonra ve 0.2 ml/kg vücut ağırlığını aşmayan dozda kullanılmalıdır. Bir tarama sırasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlanan uygulama konusunda yeterli bilgi bulunmadığından, GADOMİN enjeksiyonları, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça tekrarlanmamalıdır.

Uygulama şekli:

GADOMİN uygulamadan hemen önce enjektöre çekilmelidir. Kauçuk tıpa asla birden fazla delinmemelidir. Uygulamadan sonra artan kontrast madde çözeltisi atılmalıdır.

MRG için olağan güvenlik tedbirlerine (örn. kardiyak pacemaker ve ferromanyetik implant taşıyan hastalar hariç tutulmalıdır) dikkat edilmelidir.

0.14 Tesla ile 1.5 Tesla arasındaki manyetik alan güçleri dahilinde kalındığında, önerilen GADOMİN uygulaması değişmemektedir.

GADOMİN, “Kullanım talimatları” kısmındaki talimatlara uygun olarak yalnızca intravenöz verilmelidir. Hemen ardından kontrastlı MRG’ye başlanabilir.

Diyet önerileri

Mide bulantısı ve kusma bütün MRG kontrast maddelerin bilinen muhtemel yan etkisidir. Bu nedenle aspirasyon riskini azaltmak için hasta incelemeden önceki iki saat hiçbir şey yememelidir.

Anksiyete

Belirgin heyecan, anksiyete ve ağrı durumu; yan etki riskini ya da kontrast maddeye bağlı reaksiyonların şiddetini arttırabilir. Bu hastalara bir sedatif uygulaması yapılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

GADOMİN şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda ve karaciğer transplantasyonu ile ilgili perioperatif dönemde olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

GADOMİN orta dereceli böbrek yetmezliği (GFR 30-59 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda ancak

dikkatli bir fayda/risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra ve 0.2 ml/kg (=0.1 mmol/kg) vücut ağırlığını aşmayan bir dozda kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Bir tarama sırasında birden fazla doz kullanılmamalıdır. Tekrarlanan uygulama konusunda yeterli bilgi bulunmadığından, GADOMİN enjeksiyonları, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça tekrarlanmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Bkz: Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzerinde olanlar):

Herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. Yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

GADOMİN şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu ile ilgili perioperatif dönemde olan hastalarda ve 4 haftaya kadar olan yenidoğanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

GADOMİN veya içeriğindeki diğer herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda risk/fayda değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır.

Diğer intravenöz kontrast ajanlar gibi, GADOMİN de kardiyovasküler, solunumsal ya da kutanöz belirtilerle karakterize olan ve şok dahil ciddi reaksiyonlara kadar ilerleyen anaflaktoid /aşırı duyarlılık ya da diğer idiyosenkratik reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir.

Bu reaksiyonların çoğu, uygulamanın ilk yarım saati içinde ortaya çıkar. Nadir vakalarda gecikmiş reaksiyonlar (saatler–günler sonra) meydana gelebilir.

Diğer kontrastlı diyagnostik işlemler gibi, hastanın işlem sonrası gözlemi önerilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisi için ilacın yanı sıra acil yardım önlemlerinin hazır olması da gereklidir.

Aşırı duyarlılık riski aşağıdaki vakalarda daha yüksektir:

- kontrast maddeye daha önce reaksiyon göstermiş olmak
- bronşiyal astım öyküsü
- alerjik hastalık öyküsü

Bu yüzden herhangi bir kontrast madde verilmeden önce hasta allerji hikayesi (deniz ürünleri, saman nezlesi, ürtiker gibi), kontrast madde duyarlılığı ve bronşiyal astım açısından sorgulanmalıdır ve antihistaminikler ve/veya glukokortikoidler ile premedikasyon düşünülmelidir. Beta bloker alan hastalarda gelişen bu tip reaksiyonlar beta agonist tedavisine direnç gösterebilir.

Kardiyovasküler hastalığı olanlar, ciddi hatta ölümcül sonuçları olan aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı daha duyarlıdırlar.

Özel Önlemler

Böbrek fonksiyon bozukluğu

GADOMİN uygulanmadan önce tüm hastalar laboratuvar testleri yapılarak renal disfonksiyon için taramadan geçirilmelidir.

GADOMİN ve diğer bazı gadolinyum içeren kontrast maddelerin akut veya kronik şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dak/1.73m²) bulunan hastalarda kullanımıyla ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) bildirimleri yapılmıştır. Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalarda akut böbrek yetmezliği insidansı daha yüksek olduğundan, bu grup özellikle risk altındadır. Bu nedenle GADOMİN şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu ile ilgili perioperatif dönemde olan hastalarda ve yenidoğanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Orta dereceli böbrek yetmezliği (GFR 30-59 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda NSF gelişme riski bilinmediğinden, GADOMİN orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda ancak dikkatli bir fayda-risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

GADOMİN uygulamasından kısa süre sonra hemodiyaliz yapılması GADOMİN'in vücuttan uzaklaştırılması bakımından kullanışlı olabilir. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda NSF'nin önlenmesi veya tedavisi için diyaliz başlatılmasını destekleyen bulgular bulunmamaktadır.

Yenidoğanlar ve infantlar

GADOMİN 4 haftaya kadar olan yenidoğanlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). 1 yaşına kadar olan bebeklerde böbrek fonksiyonları olgunlaşmamış olduğundan, GADOMİN bu hastalarda ancak dikkatli bir değerlendirme yapıldıktan sonra kullanılmalıdır. Yeni doğanlarda ve küçük çocuklarda gerekli olan doz manuel olarak verilmelidir.

Yaşlılar

Yaşlılarda GADOMİN'in renal klerensi bozulmuş olabileceğinden, özellikle 65 yaş ve üzerindeki hastaların renal disfonksiyon taramasından geçirilmesi önemlidir.

Nöbet bozuklukları

Nöbet bozukluğu veya intrakraniyal lezyonu olan hastalarda, nöbet aktivitesi riskinin artışı ile GADOMİN uygulaması arasındaki ilişkiye ender rastlanır. Nöbete eğilimli hastalarda; yakın takip, ortaya çıkabilecek nöbeti kontrol altına almada kullanılacak tüm ilaç ve ekipmanın önceden hazırlanması gibi gerekli önlemler alınmalıdır.

Paramanyetik kontrast ajanların kullanımı kontrastsız MRG'de izlenen lezyonların görüntülenmesini güçleştirebilir. Bu paramanyetik kontrast ajanların ya da görüntüleme parametrelerinin etkileri nedeniyle olabilir. Bu nedenle GADOMİN MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçlar ile bilinen etkileşimi yoktur.

Diagnostik testler ile etkileşim

Kontrast madde çözeltisindeki serbest DTPA içeriği nedeni ile kompleksometrik metodlar (örn: batofenantrolin) kullanılarak yapılan serum demir tayin sonuçları, uygulamayı takip eden 24 saat içinde yanlış bir şekilde düşük çıkabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü(kontrasepsiyon)

GADOMİN'in doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebelikte GADOMİN kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır. Klinik olarak uygun dozlarda yapılan hayvan çalışmaları tekrarlayan uygulamalardan sonra üreme toksisitesi göstermemiştir. Ancak hayvan çalışmaları tekrarlanan yüksek dozlarda üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir. Kadındaki klinik durum GADOMİN kullanımını gerektirmediği takdirde gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

GADOMİN anne sütüne minimal miktarda (uygulanan dozun en çok %0.04 kadarı) geçer. Anne sütü almakta olan çocuğa yönelik risk dışlanamaz. GADOMİN uygulanmasından sonra en az 24 saat süreyle emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, gebelik sırasında GADOMİN uygulamasını takiben teratojenik ya da diğer embriyotoksik potansiyele işaret etmemektedir. (Ayrıca Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinmemektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

GADOMİN kullanımı ile alakalı yan etkiler genellikle hafif – orta şiddette ve geçici karakterdedir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi ve uygulama yeri reaksiyonları (ağrı hissi, enjeksiyon yerinde sıcaklık ya da soğuma) en sık kaydedilmiş olan reaksiyonlardır.

Ölümlerin yanı sıra ciddi ve hayatı tehdit edici reaksiyonlar da bildirilmiştir.

Geç tipte kontrast madde reaksiyonları seyrek görülür (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Klinik çalışma verilerinden advers etki görülme sıklığı: Hiçbir advers reaksiyon, "sık olmayan" dan daha fazla sıklığa ulaşmamıştır.

11.000'den fazla hastadaki deneyime dayanan aşağıdaki yan etkiler araştırmacılar tarafından gözlenmiş ve ilaçla ilişkili olarak sınıflandırılmıştır.

Aşağıdaki tablo MedDRA sistem organ sınıflarına göre advers reaksiyonları göstermektedir (MedDRA SOCs): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Oryantasyon bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, tat bozukluğu

Seyrek: Konvülsiyon, parestezi, yanma hissi, titreme

Göz hastalıkları

Seyrek: Konjonktivit

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Taşikardi, aritmi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Tromboflebit, kızarma, vazodilatasyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Dispne, boğaz irritasyonu/boğazda darlık hissi, faringolaringeal ağrı/Farinks rahatsızlığı, öksürük, hapşırma, hırıltı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Kusma, bulantı

Seyrek: Karın ağrısı, mide rahatsızlığı, diyare, diş ağrısı, ağız kuruluğu, oral yumuşak doku ağrısı ve parestezi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, döküntü, eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Ekstremitte ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağrı, sıcak hissi, soğuk hissi, çeşitli uygulama yeri reaksiyonları*

Seyrek: Yüzde ödem, göğüs ağrısı, ateş, periferik ödem, kırıklık, yorgunluk, susuzluk, asteni

* Çeşitli enjeksiyon yeri reaksiyonları (Enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde parestezi, enjeksiyon yerinde şişlik, enjeksiyon yerinde sıcaklık, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde ödem, enjeksiyon yerinde irritasyon, enjeksiyon yerinde kanama, enjeksiyon yerinde eritem, enjeksiyon yerinde rahatsızlık)

Ruhsat sonrası (spontan bildirim) verilerden eklenen advers reaksiyonlar

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Serum demir artışı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anaflaktoid şok/anaflaktoid reaksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Koma, bilinç kaybı, somnolans, konuşma bozukluğu, parozmi

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme bozukluğu, göz ağrısı, lakrimasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Duyma bozukluğu, kulak ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak arrest, kalp hızı azalması, refleks taşikardi

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Şok, senkop, vazovagal reaksiyon, hipotansiyon, kan basıncı artışı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Solunum arresti, solunum distresi, solunum hızı artışı ya da azalması, bronkospazm, laringospazm, laringeal ödem, faringeal ödem, pulmoner ödem, siyanoz, rinit

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Salivasyon

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Kan bilirubin artışı, hepatik enzim artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Sırt ağrısı, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği*, serum kreatinin artışı*, üriner inkontinans, acil idrar yapma hissi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Üşüme, terleme, vücut ısısı artışı ya da azalması, çeşitli uygulama yeri reaksiyonları**

*Önceden renal yetmezliği olan hastalarda

** Çeşitli enjeksiyon yeri reaksiyonları (Enjeksiyon yerinde nekroz, Enjeksiyon yerinde tromboflebit, Enjeksiyon yerinde flebit, Enjeksiyon yerinde inflamasyon, Enjeksiyon yerinde ekstrevasiyon)

GADOMİN alan diyalize bağımlı böbrek yetmezliği hastalarında ateş, üşüme ve CRP artışı gibi gecikmiş ve geçici inflamatuvar benzeri reaksiyonlar sıklıkla gözlenir. Bu hastalarda GADOMİN ile MRG incelemesi hemodiyalizden bir gün önce yaptırmıştır.

Nefrojenik sistemik fibrosis (NSF) vakaları bildirilmiştir.

Süphemeli adwers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç adwers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli adwers 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

Klinik kullanımda şimdiye kadar aşırı doza sekonder gelişen intoksikasyon belirtileri gözlenmemiş veya bildirilmemiştir.

Kaza ile aşırı doz verilmesi GADOMİN'in hiperosmolalitesine bağlı olarak aşağıdaki etkilere neden olabilir: pulmoner arter basıncında artış, osmotik diürez, hipervolemi ve dehidrasyon.

Renal bozukluğu olan hastalarda renal fonksiyon takip edilmelidir.

İstenmeden verilen aşırı dozda veya çok sınırlı böbrek fonksiyonunda, GADOMİN vücuttan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Bununla birlikte, hemodiyalizin nefrojenik sistemik fibrozisi (NSF) önlemek için uygun olduğu yönünde kanıt bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Paramanyetik kontrast maddeler

ATC kodu: V08CA01

GADOMİN, Manyetik Rezonans Görüntüleme için geliştirilen paramanyetik bir kontrast maddedir. Kontrast artırıcı etkisi, pentetik asidin gadolinyum kompleksi (diethylenetriamin pentaasetik asit = DTPA) olan gadopentetat'ın (Gd-DTPA) di-N-metilglukamin tuzuna bağlıdır. Proton Manyetik Rezonans Görüntüleme için uygun bir tarama sekansı (örn. T₁ - ağırlıklı spin-eko tekniği) kullanıldığında, gadolinyum iyonu, uyarılmış atom çekirdeklerinin "spin-lattice" relaksasyon süresini kısaltarak, sinyal yoğunluğunda ve böylece belirli dokuların kontrastında bir artış sağlamaktadır.

Gadopentetat, kuvvetli paramanyetik etkisi sayesinde düşük konsantrasyonlarda dahi relaksasyon sürelerinde belirgin bir kısalmaya neden olmaktadır. Su içinde bulunan hidrojen protonlarının "spin-lattice" relaksasyon süreleri üzerindeki etkisi ile belirlenen paramanyetik etkinlik, gadopentetik asit için yakl. 4.95 l/mmol/sn.'dir ve manyetik alan gücüne sadece az bir bağımlılık göstermektedir.

DTPA, paramanyetik gadolinyum iyonu ile oldukça yüksek bir *in vitro* ve *in vivo* stabiliteye sahip kompleks oluşturmaktadır (log K = 22 - 23). Gadopentetat dimeglumin tuzu, suda çok iyi çözünür, son derece hidrofil bir bileşimdir. N-butanol ve pH 7.6 tampon çözeltisi arasındaki dağılım katsayısı yakl. 0.0001'dir. Proteinlere bağlanmayan GADOMİN, enzimlerle (örn. miyokardial Na⁺ / K⁺ ATPaz) de bir inhibisyon etkileşimine girmemektedir ve komplement sistemini aktive etmediğinden anafilaktoid reaksiyon potansiyali çok düşüktür.

Yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli inkübasyonda gadopentetat dimegluminin eritrosit morfolojisi üzerinde hafif bir *in vitro* etkisi vardır. İnsanda, GADOMİN 'in intravenöz uygulamasını takiben ilk saatlerde zaman zaman gözlenen az miktardaki serum bilirubin ve demir yükselişinin, hafif reversibl bir ekstravasküler hemoliz'den kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

0.5 mmol/ml GADOMİN çözeltisinin fiziko-kimyasal özellikleri aşağıdaki gibidir:

Kontrast madde konsantrasyonu (mg/ml)	496
37°C'de Osmolalite (osm/kg H ₂ O)	1.96
Viskozite (mPa · sn)	
20°C'de	4.9
37°C'de	2.9
Yoğunluk (kg/l)	1.2125
pH	7.0-7.9

5.2. Farmakokinetik özellikler

Gadopentetik asit organizmada, diğer yüksek hidrofil biyolojik olarak inert bileşikler (örn. mannitol ya da inulin) gibi hareket etmektedir.

İnsanda gözlenen farmakokinetik doza bağımlıdır.

Emilim:

İntravenöz uygulandığı için uygulanabilir değildir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben GADOMİN hızla ekstraselüler alanda dağılmaktadır. Vücut ağırlığı kilogramı başına 0.25 mmol Gd DTPA'ya kadar (= 0.5 ml GADOMİN/kg) olan dozlarda, plazma seviyesi, birkaç dakika süren erken dağılım fazından sonra yaklaşık 90 dakika olan ve renal eliminasyon oranına eşdeğer vücut ağırlığı kilogramı yarılanma ömrü ile düşmektedir. Kilogram başına 0.1 mmol gadopentetat dimeglumin (Δ0.2 ml GADOMİN/kg vücut ağırlığı) enjekte edildikten 3 dakika sonra plazmada 0.6 mmol/L olarak ölçülen gadopentetat dimeglumin, 60 dakika sonra tekrarlanan ölçümlerde plazmada 0.24 mmol/L olarak saptanmıştır.

Radyoaktif işaretli gadopentetat dimegluminin intravenöz uygulamasından 7 gün sonra, hayvanların vücudunda uygulamadan geri kalan dozun % 1'inden belirgin şekilde daha azı bulunmuştur. Böbreklerde bileşiğin göreceli olarak daha yüksek konsantrasyonları, sağlam gadolonium kompleksi formunda bulunmuştur.

Bileşik, ne sağlam kan-beyin ne de kan-testis bariyerini aşabilmektedir. Plasenta engelini aşabilen çok az miktarda madde, hızla fetüs tarafından elimine edilmektedir.

Biyotransformasyon:

Paramanyetik iyon ayrışması ya da metabolik parçalanma gösterilememiştir.

Eliminasyon:

Gadopentetat dimeglumin değişime uğramadan glomerüler filtrasyon yoluyla böbrekler tarafından elimine edilmektedir. Ekstrarenal elimine edilen miktar son derece azdır.

Enjeksiyonu takip eden 6 saatin içinde dozun yaklaşık % 83'ü böbrek yoluyla elimine edilmektedir. İlk 24 saat içerisinde dozun % 91'i idrarda saptanmaktadır. Enjeksiyondan sonraki 5. günde dışkı ile elimine edilen oran % 1'den azdır. Gadopentetat dimeglumin 1.73 m²'lik vücut yüzeyini referans alan renal klirensi 120 ml/dakikadır ve bu yüzden inülin ya da Cr-EDTA ile karşılaştırılabilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal fonksiyon bozukluğunda dahi (kreatinin klirens > 20 ml/dak), gadopentetat dimeglumin tümüyle böbrek yolu ile elimine edilmektedir; renal fonksiyon bozukluğunun ağırlık derecesi ile plazma yarılanma ömrü artmaktadır, ekstrarenal eliminasyon artışı gözlenmemektedir.

İleri derece renal fonksiyon bozukluğunda (kreatinin klirens < 20 ml/dak.) serum yarılanma-ömrü süresi arttığından (30 saate kadar), gadopentetat dimeglumin ekstrakorporal hemodiyaliz vasıtasıyla elimine edilebilmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Preklinik veriler, konvansiyal çalışmalar baz alınarak, insanlarda güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesi üzerine özel bir etkiye işaret etmemektedir.

Sistemik toksisite

Akut toksisite çalışmalarının sonuçlarına göre, yetişkinlerde GADOMİN kullanımında akut intoksikasyon riski yoktur.

Günlük intravenöz uygulamaları takiben yapılan deneysel sistemik tolerans çalışmaları, Gadopentetat dimeglumin tuzu'nun insanlara tek doz diyagnostik amaçlı uygulanmasının sakıncalı olduğu konusunda bir bulgu elde edilmemiştir.

Genotoksosite, tumorigenisite

Gadopentetat dimegluminin *in vivo* ve *in vitro* genotoksik etkileri (gen, kromozomal ve genom mutasyon testleri) üzerine yapılan çalışmalarda mutajenik potansiyele dair bir belirti görülmemiştir.

Gadopentetat dimeglumin tuzu ile sıçanlarda yapılan tumorigenisite çalışmalarında, madde ile ilişkili hiçbir tumor gözlenmemiştir. Bu gerçeğe dayanarak, genotoksik etkiler ve farmakokinetik özellikler ile, hızlı gelişen dokularda toksik etkisine dair bir belirtinin olmaması ve ayrıca GADOMİN'in bir kez uygulandığı göz önünde tutulursa insanlarda tumorigenik etki riski yoktur.

Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmaları, gebelik sırasında gadopentetat dimeglumin tuzu uygulamasını takiben teratojenik ya da diğer embriyotoksik potansiyele işaret etmemektedir.

Lokal tolerans ve kontakt hassaslaştırıcı etki

Deneysel lokal tolerans çalışmaları, tek doz ya da tekrarlanan intravenöz dozları ve tek doz intraarteriyel uygulamaları takiben, insan kan damarlarında hiçbir ters lokal etki beklenmemektedir.

Tek doz paravenöz, subkutanöz, ve intramüsküler uygulamaları takiben yapılan deneysel lokal tolerans çalışmaları, yanlışlıkla paravenöz uygulama yapıldığında, uygulama bölgesinde hafif lokal intolerans reaksiyonları olabileceğini göstermiştir.

Temasla hassaslaştırma etkisi ile ilgili çalışmalar, GADOMİN'in hassaslaştırma potansiyeli olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dietilentriamin pentaasetik asit

Meglumin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik konusunda çalışma olmadığı için bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, kırmızı bromobutil kauçuk tıpa üzerine alüminyum kapuşonlu mavi polipropilen (PP) flip-off kapaklı renksiz Tip I cam flakonda 10 ml, 15 ml, 20 ml çözelti içeren ambalajlarda piyasaya sunulur.

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

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

GADOMİN yalnızca kullanımdan hemen önce enjektöre çekilmelidir. Lastik kapak asla bir kereden fazla delinmemelidir. Bir tetkikte kullanılmayan kontrast madde atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Helm AG – Almanya lisansı ile;

ADEKA İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.ř.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – SAMSUN

Tel : (0362) 431 60 45 (Fabrika)

(0362) 431 60 46 (Fabrika)

Fax : (0362) 431 96 72 (Fabrika)

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

28.12.2015 – 2015/958

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ