

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

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

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 mL 1 mmol gadobutrol (604,72 mg gadobutrole eş değer) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her 1 mL 0,00056 mmol (0,013 mg'a eş değer) sodyum içermektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz ila açık sarı renkte çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

BUTORAST erişkinler ve zamanında doğan bebekler dâhil her yaştan çocuklarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

Tüm vücut için kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesi (MRG):

- Kranial ve spinal görüntülemelerde 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 ayırımında, intramedüller tümörlerin yayılımının belirlenmesinde, bilinen kavite içinde solid tümör alanlarının saptanmasında endikedir.

BUTORAST özellikle yüksek doz endikasyonları için uygundur: Ek odakların dışlanması veya saptanmasının, tedavi veya hasta yönetimini etkileyeceği olgularda, çok küçük lezyonların saptanması ve kontrast maddeyi zayıf olarak tutan lezyonların görünür hale gelmesi gibi.

BUTORAST 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)

BUTORAST 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 arteriyel ilk geçiş sırasında ve diğer endikasyonlarda ise lezyonun ya da dokunun tipine bağlı olmakla beraber, genel olarak BUTORAST enjeksiyonunu takip eden yaklaşık 15 dakikalık sürede gözlenir.

T1 ağırlıklı tarama sekansları kontrast tutulumlu incelemeler için özellikle uygundur.

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

Uygulama şekli:

BUTORAST 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.

BUTORAST şiddetli renk bozukluğu söz konusu olduğunda, parçacıklı yapı mevcut olduğunda ya da kusurlu kap söz konusu olduğunda kullanılmamalıdır.

BUTORAST 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.

Yetişkinler:

Dozaj endikasyona bağlıdır. 0,1 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığının (0,1 mL BUTORAST/kg vücut ağırlığına eşdeğer) tek bir intravenöz enjeksiyonu genel olarak yeterlidir. En fazla toplam 0,3 mmol gadobutrol/kg vücut ağırlığı (0,3 mL BUTORAST/kg vücut ağırlığına eş değer) miktarı uygulanabilir.

Tüm vücut MRG'si (MRA hariç)

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

Metastazların veya nüks eden tümörlerin dışlanması 0,3 mL/kg BUTORAST 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)
BUTORAST

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:

BUTORAST sadece şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ($GFR < 30$ mL/dk/1,73 m²), perioperatif karaciğer transplantasyon sürecinde, risk/yarar değerlendirmesi sonrasında ve diagnostik bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız MRG'nin uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır. Eğer BUTORAST kullanımından kaçınılamıyorsa, doz 0,1 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Tekrarlayan uygulamalar konusundaki bilgi eksikliği nedeniyle, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça BUTORAST enjeksiyonları tekrarlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

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

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 BUTORAST/kg vücut ağırlığına eş değer) (bkz. Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda yaşlı (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar arasında güvenlik veya etkinlik 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

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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.

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

BUTORAST 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

Özellikle BUTORAST'a karşı bilinen hipersensitivitesi olan hastalarda dikkatli risk-yarar değerlendirmesi gereklidir.

Diğer intravenöz kontrast maddelerde olduğu gibi BUTORAST kullanımı, anafilaktoid/hipersensitivite reaksiyonları veya kardiyovasküler, respiratuvar veya kütanöz manifestasyonlar ile karakterize olan, şok da dahil şiddetli idiyosenkratik reaksiyonlarla 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 BUTORAST kullanılması kararı risk-yarar oranı dikkatli bir biçimde değerlendirildikten sonra verilmelidir.

Bu reaksiyonların çoğu uygulamadan yarım saat sonra ortaya çıkar.

Bu nedenle hastanın prosedür sonrası gözlenmesi tavsiye edilmektedir.

Hipersensitivite reaksiyonlarının tıbbi tedavisinin yanı sıra acil durum tedbirlerinin oluşturulması için hazırlık gereklidir.

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

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

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Şimdiye kadar hiçbir renal fonksiyon bozukluğu gözlenmemiştir.

BUTORAST 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 itrahi 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 Farmakokinetik özellikler).

BUTORAST vücuttan hemodiyaliz ile atılabilir. 3 diyaliz seansından sonra maddenin yaklaşık % 98'i vücuttan atılır. Gadobutrol uygulaması sırasında hemodiyaliz alan hastalarda, kontrast madde eliminasyonunu artırmak için gadobutrol uygulaması sonrası hemen hemodiyaliz başlatılması düşünülmelidir. Ancak hemodiyaliz almayan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) önleme ve tedavi etmek için hemodiyaliz başlatılmasını destekleyecek herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

BUTORAST uygulaması öncesinde, tüm hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden laboratuvar testleri ile taramadan geçirilmesi önerilmektedir.

Akut veya kronik ağır böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) 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 BUTORAST ile NSF oluşabileceği ihtimali nedeniyle, tanısal bilgi gerekmedikçe ve kontrastsız MRG ile elde edilebiliyorsa kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Akut veya kronik ağır böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$), 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Neonatlar ve infantlar

Neonatlarda 4 haftaya kadar ve 1 yaşından küçük bebeklerde böbrek fonksiyonu olgunlaşmamış olduğu için, BUTORAST 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 BUTORAST kontrastsız MRG’de görülen lezyonların görüntülenmesini azaltabilir. Bu nedenle BUTORAST MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her dozunda 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)

BUTORAST’ın 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. Klinik öncesi güvenlik verileri). BUTORAST belirgin olarak gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

BUTORAST'ın 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 Farmakokinetik özellikler).

Klinik dozlarda, bebek üzerinde hiçbir etki beklenmez ve BUTORAST emzirme döneminde kullanılabilir.

BUTORAST 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

Gadobutrolün genel güvenlik profili klinik çalışmalara katılan 6300'den fazla hastadan ve pazarlama sonrası sürveyanstan elde edilen verilere dayandırılmıştır.

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

Gadobutrol alan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonları kalp durması ve şiddetli anafilaktoid reaksiyondur.

Gecikmiş alerjik reaksiyonlar (birkaç saat ila birkaç gün) nadiren gözlemlenmiştir.

İstenmeyen etkilerin çoğu hafif ila orta yoğunluktadır.

Gadobutrol 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 ($\geq 1/10$); 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). Yalnızca pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanınan ve sıklığının 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[§], pulmoner ödem[§], 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, palpasyonlar

Bilinmiyor: Kalp durması^{*}

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne^{*}

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 pruritik döküntü dahil)

Bilinmiyor: NSF

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yeri reaksiyonu⁰, 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 ekstremitasyon, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde ılıklik, enjeksiyon yerinde eritem veya döküntü, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde hematoma.

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

Gadobutrol ile izole NSF olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Pediyatrik popülasyon:

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.

BUTORAST hemodiyaliz ile giderilebilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Renal yetmezlik görülen hastalarda bir doz aşımı durumunda, BUTORAST 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

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

Proton manyetik rezonans görüntülemesinde 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 düşük konsantrasyonlarda dahi relaksasyon zamanlarında belirgin kısaltmaya neden olur. pH 7, 0,47 T manyetik alan gücü ve 40°C’de relaksivite (r_1) -plazmadaki protonların spin örgü relaksasyon süresi (T_1) üzerindeki etkilerinden belirlenen– yaklaşık 5,6 L/(mmol.sn) ve relaksivite (r_2) -spin-spin relaksasyon süresi (T_2) üzerindeki etkilerinden belirlenen- yaklaşık 6,5 L/mmol.sn’dir). Relaksivite manyetik alanın gücüne ancak hafif bir bağımlılık gösterir.

Relaksivite 0,47 ila 2 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.

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 özgülüğün 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 özgülük artışı karaciğer çalışmasında %9 (hasta bazlı analiz) olarak saptanırken, böbrek çalışmasında özgülüğün 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 ($p<0,0003$). Görüntülemelerde 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.

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 güvenlik profilinin aynısını sergilemiştir.

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 gadobutrolün intakt kan-beyin bariyerini geçmediği gösterilmiştir.

Tavşanlarda plasental geçiş önemsizdir ve fetüslerde uygulanan dozun % 0,01'i saptanmıştır.

Emziren sıçanlarda, toplam uygulanan dozun % 0,01'inden azı anne sütüne geçmiştir.

Sıçanlarda, oral uygulama sonrası Emilim son derece düşüktür ve idrarla atılan doz fraksiyonu temelinde %5 kadardır.

Enterohepatik dolaşım gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Gadobutrol metabolize olmaz. 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 $100,3 \pm 2,6$ '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

Geriatrik 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 klirensi 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

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 pediatrik 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 klirensi 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. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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 güvenlik 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

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldıktan sonra BUTORAST 24 saat 20°C - 25°C’de 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

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulama şekli ile ilgili önlemler için bakınız bölüm “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli”.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İlaç San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2022/821

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLEME TARİHİ