

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMARAY 469,01 mg/mL IV enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:1 ml çözelti 469.01 mg gadopentetik asit dimeglumin tuzu (0.5 mmol gadopentetik asit dimeglumin tuzuna eşdeğer) içerir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon İçin Çözelti.

Berrak, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Tıbbi ürün yalnızca intravenöz olarak diagnostik kullanım içindir. EMARAY sadece:

- Makrosiklik ajanlarla görüntülemenin sağlanamadığı durumlarda,
- Sadece 65 yaş üzeri hastalarda,
- Yılda en fazla bir defayı geçmemek üzere,
- Tetkikin gerektirdiği en düşük dozda MR görüntülemeye kullanılabilir.

- Kranyial ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

EMARAY, 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 kavite 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.

EMARAY, 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:

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

Kraniyal ve spinal MRG

65 yaş üzeri hastalar:

Genelde 0.2 ml EMARAY/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 EMARAY/kg vücut ağırlığı enjeksiyonu tanısal verimi artırabilir.

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

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

EMARAY kullanılmamalıdır.

Tüm vücut MRG

65 yaş üzeri hastalar:

Genelde 0.2 ml/kg vücut ağırlığı EMARAY 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 EMARAY 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 EMARAY/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)

EMARAY kullanılmamalıdır.

Yeni doğanlar ve 2 yaşın altındaki infantlar:

EMARAY kullanılmamalıdır.

Uygulama şekli:

EMARAY uygulamadan hemen önce enjektöre çekilmelidir. Kauçuk tapa 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 EMARAY uygulaması değişmemektedir.

EMARAY, “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 hiç bir 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:

EMARAY 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). EMARAY 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. EMARAY, yılda en fazla bir defayı geçmemek üzere kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

EMARAY kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon(65 yaş ve üzerinde olanlar):

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

4.3. Kontrendikasyonlar

EMARAY şiddetli böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dak/1.73m²) olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu ile ilgili perioperatif dönemde olan hastalarda, 4 haftaya kadar olan yenidoğanlar, bebekler, çocuklar, ergenler ve 65 yaş altı yetişkinlerde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gadopentetik asit uygulamasını takiben gadolinyum beyinde ve vücudun diğer dokularında (kemikler, karaciğer, böbrekler, cilt) birikebilir ve beyinde özellikle dentat nükleus, globus pallidus ve talamusta T1-ağırlıklı sinyal yoğunluğunun doza bağlı artışına neden olabilir. Bu birikimin ne gibi klinik sonuçlara yol açabileceği bilinmemektedir. Tekrarlanan taramaların gerekli olduğu hastalarda EMARAY kullanmanın olası tanısal avantajlarının, beyin ve diğer dokularda gadolinyum birikme potansiyeline ağır basması gerekir.

Hastadan bilgilendirme ve onay formu alınması ve kısıtlı dağıtım modelinin uygulanması koşuluyla kullanılabilir.

Aşırı duyarlılık

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

Diğer intravenöz kontrast ajanlar gibi, EMARAY da 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

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

EMARAY 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 EMARAY şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, karaciğer transplantasyonu ile ilgili perioperatif dönemde olan hastalarda, yenidoğanlarda, bebekler, çocuklar, ergenler ve 65 yaş altı yetişkinlerde kontrendikedir(bkz. Bölüm 4.3).

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

EMARAY uygulamasından kısa süre sonra hemodiyaliz yapılması EMARAY'ın vücuttan uzaklaştırılması bakımından kullanışlı olabilir. Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda NSF'nin

önlenmesi veya tedavisi için diyaliz başlatılmasını destekleyen bulgular bulunmamaktadır.

Yenidoğanlar ve infantlar

Yenidoğanlarda ve infantlarda EMARAY kullanımı kontrendikedir.

Yaşlılar

Yaşlılarda EMARAY'ın 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 EMARAY 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 EMARAY MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle 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):

EMARAY'ın doğum kontrol yöntemleri üzerine etkisi olup olmadığına dair herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

Gebelikte EMARAY 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 EMARAY kullanımını gerektirmediği takdirde gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları, gebelik sırasında EMARAY 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

EMARAY 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. 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 distressi, 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 yolu 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 ekstrevasasyon)

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

Nefrojenik sistemik fibrosis (NSF) vakaları bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Kaza ile aşırı doz verilmesi EMARAY'ın 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, EMARAY 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

EMARAY, Manyetik Rezonans Görüntüleme için geliştirilen paramanyetik bir kontrast maddedir. Kontrast artırıcı etkisi, pentetik asidin gadolinyum kompleksi (diethylenetriamin pentaasetik asit = DTPA) olan Gadopentetik asit'in (Gd-DTPA) di-N-metilglukamin tuzuna bağlıdır. Proton Manyetik Rezonans Görüntüleme 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.

Gadopentetik asit, kuvvetli paramanyetik etkisi sayesinde düşük konsantrasyonlarda dahi relaksasyon sürelerinde belirgin bir kısaltmaya neden olmaktadır. Su içinde bulunan hidrojen protonlarının "spinlattice" 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). Gadopentetik asit'in 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 EMARAY, enzimlerle (örn. miyokardial Na⁺ / K⁺ ATPaz) de bir inhibisyon etkileşimine girmemektedir ve komplement sistemini aktive etmediğinden anafilaktoid reaksiyon potansiyeli çok düşüktür. Yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süreli inkübasyonda gadopentetik asit, dimegluminin eritrosit morfolojisi üzerinde hafif bir in vitro etkisi vardır. İnsanda, EMARAY'ın 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 EMARAY çözeltisinin fiziko-kimyasal özellikleri aşağıdaki gibidir:

Kontrast madde konsantrasyonu (mg/ml)	469
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, 20°C'de (kg/l)	1.210
37°C'de (kg/l)	1.195
pH	7.0- 7.5

5.2 Farmakokinetik Özellikler

EMARAY lineer bir gadolinyum içeren kontrast ajandır (GdKA). Çalışmalar GdKA'lara maruziyet sonrasında vücutta gadolinyum biriktiğini göstermiştir. Bu birikim beyin ve başka doku ya da organlarda olabilir. Lineer GdKA'lar beyinde özellikle dentat nükleus, globus pallidus ve talamusta T1-ağırlıklı sinyal yoğunluğunun doza bağlı artışına neden olabilir. Sinyal yoğunluğundaki artış ve klinik olmayan veriler gadolinyumun lineer GdKA'lardan salındığını göstermektedir.

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

İnsanda gözlenen farmakokinetik doza bağımlıdır.

Genel Özellikler

Emilim:

İntravenöz uygulandığı için uygulanabilir değildir.

Dağılım:

İntravenöz uygulamayı takiben EMARAY hızla ekstraselüler alanda dağılmaktadır. Vücut ağırlığı kilogramı başına 0.25 mmol Gd DTPA'ya kadar (= 0.5 ml EMARAY/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 gadopentetik asit, dimeglumin (□0.2 ml EMARAY/kg vücut ağırlığı) enjekte edildikten 3 dakika sonra plazmada 0.6 mmol/L olarak ölçülen gadopentetik asit, dimeglumin, 60 dakika sonra tekrarlanan ölçümlerde plazmada 0.24 mmol/L olarak saptanmıştır.

Radyoaktif işaretli gadopentetik asit 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:

Gadopentetik asit 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. Gadopentetik asit dimeglumin 1.73 m² 'lik vücut yüzeyini refere eden 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), gadopentetik asit 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), gadopentetik asit dimeglumin ekstrakorporal hemodiyaliz vasıtasıyla elimine edilebilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Sistemik toksisite

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

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

Genotoksisite, tumorigenisite

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

Gadopentetik asit dimeglumin tuzu ile sıçanlarda yapılan tümörjenisite çalışmalarında, madde ile ilişkili hiçbir tümör gözlenmemiştir. Bu gerçeğe dayanarak, genotoksik etkiler ve farmakokinetik özellikler ile, hızlı gelişen dokularda toksik etkisine dair bir belirtinin olmaması ve ayrıca EMARAY'ın bir kez uygulandığı göz önünde tutulursa insanlarda tümörjenik etki riski yoktur.

Üreme toksisitesi

Hayvan çalışmaları, gebelik sırasında Gadopentetik asit 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, yanlılıkla paravenöz uygulama yapıldığında, uygulama bölgesinde hafif lokal intolerans reaksiyonları olabileceğini göstermiştir.

Temasla hassaslaştırma etkisi ile ilgili çalışmalar, EMARAY'ın hassaslaştırma potansiyeli olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

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

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10, 15, 20 ml flakon.

Enjeksiyon flakonu: Renksiz cam, tip I

Tıpa: Bromobutil kauçuk

Flanşlı başlık: Alüminyum renkli flip-off kapaklı.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Biem İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Turgut Reis Cad., No: 21,

06570, Tandoğan- Ankara

Tel: 0 312 230 29 29

Faks: 0 312 230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI

243/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 11.06.2012

Ruhsat Yenileme Tarihi: 22.09.2017

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ