

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gadovist[®], 1 mmol/mL, rastvor za injekciju

INN: gadobutrol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za injekciju sadrži 604,72 mg gadobutrola (što odgovara 1,0 mmol/mL gadobutrola koji sadrži 157,25 mg gadolinijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti deo 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor.

Fizičko-hemijska svojstva:

Osmolarnost na 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozitet na 37°C: 4,96 mPas

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj medicinski proizvod je namenjen isključivo za dijagnostičku primenu.

Lek Gadovist je indikovano kod odraslih osoba i dece svih uzrasta (uključujući i novorođenčad rođenu u terminu) za:

- Pojačanje kontrasta pri kranijalnom i spinalnom snimanju nuklearnom magnetnom rezonancom (MRI).
- MRI jetre ili bubrega pojačana kontrastom kod pacijenta kod kojih postoji velika sumnja ili dokaz o postojanju fokalnih lezija radi klasifikovanja tih lezija kao benignih ili malignih.
- Pojačanje kontrasta pri angiografiji magnetnom rezonancom (CE-MRI).

Lek Gadovist se takođe može koristiti i za MR snimanje patologije celog tela. On olakšava vizualizaciju patoloških struktura ili lezija i pomaže u diferencijaciji između zdravog i patološkog tkiva.

Lek Gadovist treba koristiti samo onda kada su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti tokom snimanja magnetnom rezonancom bez primene kontrasta.

4.2. Doziranje i način primene

Lek Gadovist treba da primenjuju isključivo zdravstveni radnici sa kliničkim iskustvom u snimanju magnetnom rezonancom.

Način primene

Ovaj lek je namenjen isključivo za intravensku primenu.

Potrebna doza se primenjuje intravenski kao bolus injekcija. MR pojačana kontrastom može da počne neposredno posle toga (ubrzo posle injekcije u zavisnosti od sekvenci pulsa koji se koristi i protokola za ispitivanje).

Optimalno bojenje signala se uočava tokom prvog arterijskog prolaza za CE-MRA i unutar perioda od oko 15 minuta nakon primenjene injekcije leka Gadovista za CNS indikacije (vreme zavisi od tipa lezije/tkiva). T1- sekvence su naročito pogodne za preglede sa kontrastom.

Intravaskularnu primenu kontrastnog sredstva treba, ako je moguće, uraditi dok pacijent leži. Nakon primene, pacijenta treba posmatrati tokom najmanje pola sata, pošto iskustvo pokazuje da se većina neželjenih reakcija javlja u tom vremenskom periodu (videti odeljak 4.4).

Uputstvo za primenu:

Ovaj proizvod je namenjen samo za jednokratnu primenu.

Pre primene, proizvod mora biti vizuelno pregledan.

Lek Gadovist se ne sme koristiti ako je izrazito promenio boju, ako se jave čestice ili ako je bočica oštećena.

Kontrastni medijum koji nije iskorišćen tokom jednog ispitivanja mora se odbaciti.

Lek Gadovist iz bočice ne sme se uvući u špic sve do neposredno pre pregleda.

Gumeni čep ne sme da se probija više od jedanput.

Ako se lek daje pomoću automatskog injektora, pogodnost medicinskog sredstva kojim se namerava primena mora da potvrdi proizvođač medicinskog sredstva. Takođe, uvek je neophodno pridržavati se uputstva za primenu medicinskog sredstva.

Doziranje

U dijagnostičke svrhe treba koristiti najmanju dozu leka Gadovist koja omogućava dovoljno kontrastno bojenje snimka. Dozu treba izračunati na osnovu telesne mase pacijenta. Doza ne sme da bude viša od preporučene doze po kilogramu telesne mase, navedene u ovom delu.

Odrasli

CNS indikacije:

Preporučena doza za odrasle je 0,1 mmol po kilogramu telesne mase (mmol/kg TM). To je ekvivalentno 0,1 mL/kg TM za 1,0 M rastvor.

Ukoliko postoji velika klinička sumnja o postojanju lezije uprkos tome što MRI to nije pokazao ili kada bi tačnije informacije mogle da utiču na terapiju pacijenta, može se primeniti dodatna injekcija do 0,2 mL/kg TM u roku od 30 minuta od prve injekcije.

MRI Snimanje celog tela (izuzev MRA)

Primena leka Gadovist u dozi od 0,1mL/kg telesne mase je dovoljna da se postigne odgovor na klinički zahtev.

CE- MRI:

Snimanje jednog polja pregleda (FOV-*field of view*): 7,5 mL za telesnu masu ispod 75 kg; 10 mL za telesnu masu od 75 kg i veću (što odgovara 0,1-0,15 mmol/kg TM).

Snimanje >1 polja pregleda (FOV-*field of view*): 15 mL za telesnu masu ispod 75 kg; 20 mL za telesnu masu od 75 kg i veću (što odgovara 0,2 - 0,3 mmol/kg TM).

Posebne populacije pacijenata

Poremećaj funkcije bubrega

Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min/1,73m²) i kod pacijenata u perioperativnom periodu transplantacije jetre, lek Gadovist sme da se koristi samo posle pažljive procene odnosa rizik/korist i ako je dijagnostička informacija neophodna i nije dostupna nakon MRI bez pojačanja

kontrastom (videti odeljak 4.4). Ako je neophodno koristiti Gadovist, doza ne sme da pređe 0,1 mmol/kg telesne mase. Tokom snimanja ne sme da se koristi više od jedne doze. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primeni, injekcije leka Gadovist ne smeju se ponavljati osim ako je interval između injekcija najmanje 7 dana.

Pedijatrijska populacija

Za decu svih uzrasta (uključujući novorođenčad rođenu u terminu), preporučena doza za sve indikacije je 0,1 mmol gadobutrola na kilogram telesne mase (što odgovara 0,1 mL Gadovista na kilogram telesne mase) (videti odeljak 4.1.).

Novorođenčad uzrasta do 4 nedelje i odojčad uzrasta do godinu dana

Usled nezrele bubrežne funkcije kod novorođenčadi uzrasta do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do godinu dana, lek Gadovist kod ovih pacijenata treba primenjivati posle pažljive procene doze, u dozi koja ne prelazi 0,1 mmol/kg telesne mase. Tokom snimanja se ne sme primeniti više od jedne doze leka. Zbog nedostatka informacija vezanih za ponovljeno doziranje, primena injekcija leka Gadovist se ne sme ponavljati, osim ako je interval između injekcija najmanje 7 dana.

Stariji pacijenti (starosti 65 godina i stariji)

Smatra se da nije potrebno bilo kakvo prilagođavanje doze. Neophodno je biti obazriv kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u delu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pri davanju injekcije leka Gadovist u vene malog lumena postoji mogućnost neželjenih dejstava kao što je crvenilo ili otok.

Uobičajeni bezbednosni zahtevi za snimanje magnetnom rezonancom, naročito isključenje feromagnetskih materijala, takođe važe pri korišćenju leka Gadovist.

- Reakcije preosetljivosti

Kao i kod drugih intravenskih kontrastnih sredstava, anafilaktoidna/hipersenzitivna ili druge idiosinkratske reakcije se mogu javiti tokom primene leka Gadovist, praćene kardiovaskularnim, respiratornim ili kožnim manifestacijama ili čak i veoma ozbiljnim reakcijama, uključujući i šok. Generalno, pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima su u većem riziku od ozbiljnih ili čak i fatalnih ishoda, koji su uzrokovani reakcijama preosetljivosti.

Rizik od reakcija preosetljivosti može biti povećan kod pacijenata sa:

- prethodnim reakcijama na kontrastno sredstvo
- bronhijalnom astmom
- sklonostima ka alergijama

Kod pacijenata sa sklonostima ka alergijama, odluka o primeni leka Gadovist mora da bude donešena nakon pažljive procene odnosa korist/rizik. Većina ovih reakcija se javlja u roku od 30 minuta od trenutka primene leka Gadovist. Zbog toga se preporučuje praćenje pacijenta nakon primene leka Gadovist.

Da bi se trenutno reagovalo u hitnom slučaju reakcije preosetljivosti, odgovarajući lekovi i oprema za hitne slučajeve treba da budu na dohvata ruke (videti deo 4.2).

Odložene reakcije (nakon više sati ili dana) su retko uočavane (videti deo 4.8).

Poremećaji funkcije bubrega

Pre primene leka Gadovist, preporučuje se skrining svih pacijenata na postojanje poremećaja funkcije bubrega na osnovu laboratorijskih testova.

Bilo je izveštaja o nefrogenoj sistemske fibrozi (NSF) povezanoj sa primenom kontrastnih sredstava koja su sadržala gadolinijum kod pacijenata sa akutnom ili hroničnom teškom insuficijencijom bubrega (GFR <30 mL/min/1,73m²) Pacijenti koje očekuje transplantacija jetre su pod posebnim rizikom, jer je pojava akutnog otkazivanja bubrega česta u ovoj grupi.

Kako postoji mogućnost pojave NSF, kod pacijenata sa teškom renalnom insuficijencijom i kod pacijenata u perioperativnoj fazi transplantacije jetre, lek Gadovist treba primeniti tek nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i samo ukoliko su dijagnostičke informacija neophodne, a nisu dostupne snimanjem magnetnom rezonancom (MRI) bez kontrasta.

Hemodijaliza neposredno posle primene leka Gadovist kod pacijenta koji su trenutno na hemodijalizi može biti korisna za uklanjanje leka Gadovist iz tela. Ne postoje dokazi koji mogu opravdati primenu hemodijalize za prevenciju ili lečenje NSF kod pacijenata koji još nisu na hemodijalizi.

Novorođenčad i odojčad

Usled nezrele bubrežne funkcije kod novorođenčadi starosti uzrasta do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do godinu dana, lek Gadovist se sme primenjivati samo nakon pažljive procene.

Starije osobe

Pošto bubrežni klirens gadobutrola može da bude umanjen kod starijih osoba, posebno je značajno da se izvrši skrining pacijenata starosti 65 godina i starijih, na postojanje bubrežne disfunkcije.

Epileptični napadi

Kao i kod primene drugih kontrastnih agenasa koji sadrže gadolinijum, poseban oprez je potreban kod pacijenata sa niskim pragom za epileptične napade.

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi (računato na osnovu prosečne doze za osobu od 70 kg), tj. u suštini je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu rađene studije interakcija sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

- Trudnoća

Nema podataka o korišćenju gadobutrola kod trudnica. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri ponovljenim visokim dozama (videti odeljak 5.3). Gadovist ne trebada se koristi tokom trudnoće osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva njegovu primenu.

- Dojenje

Kontrastna sredstva koja sadrže gadolinijum se izlučuju u majčino mleko u veoma malim količinama (vidite odeljak 5.3). Pri kliničkim dozama se ne očekuju bilo kakvi efekti na dete usled male količine koja se izlučuje u mleko i slabe resorpcije iz creva. Nastavak ili prekid dojenja u toku 24 sata posle primene leka Gadovist treba prepustiti odluci lekara i majke koja doji.

- Plodnost

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Gadovist ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Ukupan profil bezbednosti leka Gadovist se zasniva na podacima od preko 6300 pacijenata uključenih u kliničkim studijama, kao i iz postmarketinškog praćenja.

Najčešće uočene neželjene reakcije na lek ($\geq 0,5\%$) kod pacijenata koji primaju lek Gadovist su glavobolja, mučnina i vrtoglavica.

Najozbiljnije neželjene reakcije kod pacijenata koji primaju lek Gadovist su zastoj rada srca ozbiljne anafilaktoidne reakcije (uključujući zastoj disanja i anafilaktički šok).

Odložene anafilaktoidne reakcije (nekoliko sati do nekoliko dana) su retko uočene (videti odeljak 4.4).

Većina neželjenih dejstava je bila blagog do umerenog intenziteta.

Neželjene reakcije na lek uočene sa lekom Gadovist su prikazane u donjoj tabeli. One su klasifikovane po Klasi organskih sistema (MedDRA). Za opisivanje određene reakcije se koriste najprikladniji MedDRA termin i njegovi sinonimi i povezana stanja.

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih studija su klasifikovane po učestalosti.

Grupe po učestalosti su definisane prema sledećoj terminologiji: često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$. Neželjene reakcije zabeležene samo tokom postmarketinškog praćenja, za koje učestalost ne može da se proceni na osnovu dostupnih podataka, navedene su pod „nepoznato”.

U okviru svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem rangu ozbiljnosti.

Neželjene reakcije na lek prijavljene tokom kliničkih studija ili tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek Gadovist.

| Klasa organskog sistema | Učestalost | | | |
|---|------------|--|--|-----------------------------------|
| | Često | Povremeno | Retko | Nepoznato |
| Poremećaji imunskog sistema | | Preosetljivost/anafilaktoidna reakcija* [#] (npr. anafilaktoidni šok [§] , cirkulatorni kolaps [§] , zastoj disanja [§] , edem pluća [§] , bronhospazam [§] , cijanoza [§] , orofaringealni otok [§] , laringealni edem [§] , hipotenzija*, povišen krvni pritisak [§] , bol u grudima [§] , urtikarija, edem lica [§] , angioedem [§] , konjunktivitis [§] , edem očnih kapaka [§] , crvenilo, hiperhidroza [§] , kašalj [§] , kijanje [§] , osećaj pečenja na koži i mukoznim membranama [§] , bledilo [§] | | |
| Poremećaji nervnog sistema | Glavobolja | Vrtoglavica, Disgeuzija, Parestezija | Gubitak svesti*, Konvulzija, Parosmija | |
| Kardiološki poremećaji | | | Tahikardija, Palpitacije | Zastoj rada srca* |
| Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji | | Dispnea* | | |
| Gastrointestinalni poremećaji | Mučnina | Povraćanje | Suva usta | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | Eritem, Pruritus (uključujući generalizovani pruritus), Ospa (uključujući generalizovani, makularni, papularni, osip praćen svrabom) | | Nefrogena sistemska fibroza (NSF) |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene | | Reakcija na mestu primene injekcije ⁰ , Osećaj vrućine | Nelagodnost, Osećaj hladnoće | |

*Kao posledica neželjenih reakcija, prijavljeni su životno ugrožavajući i/ili fatalni ishodi na neželjenu reakciju.

[#]Izuzev urtikarije, nijedan individualni simptom u kliničkim studijama u grupi preosetljivost/anafilaktoidna reakcija nije prijavljen sa učestalošću većom od retko

[§] Preosetljivost/anafilaktoidne reakcije koje su identifikovane samo tokom postmarketinškog praćenja (učestalost nije poznata).

⁰ Reakcije na mestu primene injekcije (razne vrste) obuhvataju sledeće termine: ekstravazacija na mestu primene injekcije, pečenje na mestu primene injekcije, hladnoća na mestu primene injekcije, toplota na mestu primene injekcije, eritem ili ospa na mestu primene injekcije, bol na mestu primene injekcije, hematom na mestu primene injekcije.

Pacijenti skloni alergijama češće od drugih imaju reakcija preosetljivosti.

Prijavljeni su izolovani slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF), povezani sa primenom leka Gadovist. (videti odeljak 4.4)

Fluktuacije parametara renalne funkcije uključujući povišene vrednosti serumskog kreatinina su primećene nakon primene leka Gadovist.

Pedijatrijska populacija

Na osnovu dve kliničke studije faze I/III sa pojedinačnim doziranjem, kod 138 ispitanika uzrasta od 2 do 17 godina i 44 ispitanika uzrasta od 0 do <2 godine (videti odeljak 5.1), učestalost, priroda i težina neželjenih reakcija kod dece svih uzrasta (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) su u skladu sa profilom neželjenih reakcija kod odraslih. Ovi podaci su potvrđeni u studiji faze IV, koja je obuhvatala više od 1100 pedijatrijskih pacijenata i u toku postmarketinškog praćenja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Maksimalna dnevna pojedinačna doza testirana kod ljudi je 1,5 mmol gadobutrola/kg telesne mase. Tokom kliničke primene do sada nisu uočeni bilo kakvi znaci intoksikacije usled predoziranja.

U slučaju predoziranja usled nepažnje, kao mera predostrožnosti se preporučuje praćenje kardiovaskularne funkcije (uključujući EKG) kao i kontrola funkcije bubrega.

U slučaju predoziranja kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, lek Gadovist se može ukloniti hemodijalizom. Nakon 3 sesije hemodijalize približno 98% agensa se uklanja iz tela. Međutim, nema dokaza da je hemodijaliza pogodna za prevenciju nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Paramagnetno kontrastno sredstvo

ATC šifra: V08CA09

- Mehanizam delovanja

Za efekat pojačanja kontrasta, odgovoran je gadobutro, nejonski kompleks koji se sastoji od gadolinijuma(III) i makrocikličkog liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan-trisirćetne kiseline (butrol).

- Farmakodinamski efekti

Pri kliničkim dozama, gadobutrol dovodi do skraćenja vremena relaksacije protona u vodi tkiva. Pri uslovima 0,47 T (20 MHz), pH 7 i 40 °C, paramagnetna efikasnost (relaksacija) iznosi $5,6 \text{ L l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ izračunato iz efekta na vreme relaksacije spin rešetke protona vodonika u plazmi (T1), dok izračunato iz efekta na spin-spin vreme relaksacije (T2) iznosi $6,51 \text{ mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. U rasponu od 0,47 do 2,0 Tesla relaksacija pokazuje samo malu zavisnost od jačine magnetnog polja.

- Klinička efikasnost

U pivotalnoj studiji Faze III na jetri, prosečna osetljivost za kombinovani pre- i postkontrastni MRI za pacijente tretirane lekom Gadovisto je bila 79%, a specifičnost 81% za detekciju lezija i klasifikaciju sumnjivih malignih lezija jetre (analiza zasnovana na pacijentima).

U pivotalnoj studiji Faze III na bubrežima, prosečna osetljivost je bila 91% (analiza zasnovana na pacijentima) i 85% (analiza zasnovana na lezijama) za klasifikaciju malignih i benignih renalnih lezija. Prosečna specifičnost u analizi zasnovanoj na pacijentima je bila 52%, a u analizi zasnovanoj na lezijama 82%.

Povećanje osetljivosti iz pre-kontrastnog u odnosu na kombinovani pre- i postkontrastnom MRI za pacijente tretirane lekom Gadovist je iznosilo 33% u studiji jetre (analiza zasnovana na pacijentima) i 18% u studiji bubrega (analiza zasnovana na pacijentima kao i analiza zasnovana na lezijama). Povećanje specifičnosti iz prekontrastnog prema kombinovanom pre- i postkontrastnom MRI je bilo 9% u studiji jetre (analiza zasnovana na pacijentima), a nije bilo povećanja specifičnosti za studiju bubrega (analiza zasnovana na pacijentima kao i analiza zasnovana na lezijama).

Svi rezultati su bili prosečni rezultati dobijeni u studijama očitavanja na slepo.

U intra-individualnoj, unakrsnoj, komparativnoj studiji sa 132 pacijenata, lek Gadovist je poređen sa gadoterat megluminom (oba u dozi od 0,1 mmol/kg) za vizuelizaciju cerebralnih neoplastičnih lezija. Primarni parametar praćenja bila je medijana procene „zaslepljenih“ osoba koje su očitavale snimke i ocenjivale da daju prednost leku Gadovist ili gadoterat megluminu. Superiornost leka Gadovist je izražena p vrednošću od 0.0004. Detaljnije, za 42 pacijenta (32%) su dali prednost leku Gadovist, u odnosu na 16 pacijenata (12%) kod kojih je data prednost gadotetrat megluminu. Kod 74 pacijenta (56%) nije data prednost nijednom kontrastnom sredstvu.

Kao druga promenljiva, korišćen je odnos lezija i moždanog tkiva za dva leka, koji je bio statistički značajno veći kod primene leka Gadovist ($p < 0.0003$). Procenat povećanja je bio veći sa lekom Gadovist u odnosu na gadotetrat meglumin, sa statistički značajnom razlikom za „zaslepljenog“ ocenjivača. ($p < 0.0003$).

Viša srednja vrednost za CNR (engl. *contrast-to-noise ratio*) je takođe zabeležena kod leka Gadovist (129) u odnosu na gadotetrat meglumin (98). Razlika nije bila statistički značajna.

- Pedijatrijska populacija

Sprovedene su dve studije faze I/III sa jednokratnom dozom na 138 pedijatrijskih ispitanika sa zakazanim CE-MRI za CNS, jetru i bubrege, ili CE-MRA, i na 44 ispitanika uzrasta od $0 < 2$ godine (uključujući i

novorođenčad rođenu u terminu) koji se podvrgavaju rutinskom CE-MRI pregledu bilo kog dela tela. Dijagnostička efikasnost i povećanje dijagnostičke pouzdanosti su demonstrirani za sve parametre koji su evaluirani u studijama i nije bilo razlike između pedijatrijskih uzrasnih grupa u poređenju sa odraslima. Lek Gadovist se dobro podnosi u ovim studijama uz isti profil bezbednosti za gadobutrol kao kod odraslih osoba.

5.2. Farmakokinetički podaci

- Distribucija

Nakon intravenske primene, gadobutrol se brzo distribuira u ekstracelularni prostor. Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo.

Farmakokinetika gadobutrola kod ljudi je proporcionalna dozi. Do doze od 0,4 mmol gadobutrol/kg telesne mase, nivo u plazmi opada nakon rane faze distribucije. Pri dozi od 0,1 mmol gadobutrola/kg TM, prosečno je izmereno 0,59 mmol gadobutrola/L plazme 2 minuta nakon injekcije i 0,3 mmol gadobutrola/L plazme 60 minuta nakon injekcije.

- Metabolizam

U plazmi ili urinu nisu detektovani bilo kakvi metaboliti.

- Eliminacija

U roku od dva sata preko 50%, a u roku od 12 sati preko 90% date doze se eliminiše preko urina, sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 1,8 sati (1,3 do 2,1 sati), što odgovara sa brzini eliminacije preko bubrega. Pri dozi od 0,1 mmol gadobutrola/kg TM, prosečno je $100,3 \pm 2,6\%$ doze bilo izlučeno u roku od 72 h nakon primene. Kod zdravih osoba, bubrežni klirens gadobutrola je 1,1 do 1,7 mL min⁻¹ kg⁻¹ i to je uporedivo sa bubrežnim klirensom inulina, što ukazuje na činjenicu da se gadobutrol u prvom redu eliminiše glomerularnom filtracijom. Manje od 0,1% doze se eliminiše putem fecesa.

Karakteristike posebnih populacija pacijenata

- *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika gadobutrola je slična u pedijatrijskoj populaciji uzrasta do 18 godina i kod odraslih (videti odeljak 4.2).

Sprovedene su dve studije faze I/III sa jednokratnom dozom na pedijatrijskim pacijentima uzrasta do 18 godina. Izvršena je procena farmakokinetike kod 130 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 18 godina i kod 43 pedijatrijska pacijenta uzrasta do 2 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu).

Pokazano je da je farmakokinetički profil (PK) gadobutrola kod dece svih uzrasta sličan onom kod odraslih osoba, što rezultuje sličnim vrednostima PIK-a, ukupnog klirensa plazme (Cl_{tot}), volumena distribucije (V_{ss}) kao i poluvremena eliminacije i stepena izlučivanja.

Približno 99% (vrednost medijane) doze je pronađeno u urinu nakon 6 sati (ovaj podatak je dobijen iz uzrasne grupe od 2-18 godina).

- *Stariji pacijenti (od 65 godina i stariji)*

Usled fizioloških promena bubrežne funkcije sa godinama, kod starijih zdravih dobrovoljaca (starosti 65 i više godina) sistemska izloženost je povećana za približno 33% (muškarci) i 54% (žene), a poluvreme eliminacije za približno 33% (muškarci) i 58% (žene). Klirens iz plazme je smanjen za približno 25% (muškarci) i 35% (žene), tim redom. Ponovno prikupljanje primenjene doze u urinu je završeno nakon 24 h kod svih dobrovoljaca i nije bilo razlike između starijih osoba i mlađih zdravih dobrovoljaca.

- *Poremećaj funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega, poluvreme eliminacije gadobutrola u serumu je produženo usled smanjene glomerularne filtracije. Prosečno terminalno poluvreme eliminacije je bilo produženo na 5,8 sati kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($80 > CL_{CR} > 30$ mL/min) i dodatno produžen na 17,6 sati kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem funkcije bubrega, koji nisu na dijalizi ($CL_{CR} < 30$ mL/min). Prosečni klirens iz seruma je bio smanjen na 0,49 mL/min/kg kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije bubrega ($80 > CL_{CR} > 30$ mL/min) i na 0,16 mL/min/kg kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem funkcije bubrega, koji nisu na dijalizi ($CL_{CR} < 30$ mL/min). Potpuno prikupljanje u urinu je kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem funkcije bubrega uočeno za 72 sata. Kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem funkcije bubrega oko 80% primenjene doze je prikupljeno iz mokraće u roku od 5 dana (videti takođe deo 4.2 i 4.4).

Kod pacijenata koji su na dijalizi, gadobutrol je skoro u potpunosti uklonjen iz seruma nakon treće dijalize.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija farmakologije bezbednosti, toksičnosti ponovljene doze i genotoksičnosti.

Ponovljeni intravenski tretmani u studijama reproduktivne toksikologije su ukazivali na kašnjenje embrionalnog razvoja kod pacova i kunića i povećanje smrtnosti embriona kod pacova, kunića i majmuna pri nivoima doza od 8 do 16 puta (zasnovano na površini tela) ili 25 do 50 puta (zasnovano na telesnoj masi) iznad dijagnostičke doze kod ljudi. Nije poznato da li se ovi efekti mogu indukovati i samo jednom primenom.

Manje od 0,1% primenjene doze radioaktivnog gadobutrola primenjenog intravenski kod pacova u laktaciji je prenet novorođenčadi preko mleka.

Kod pacova je nađeno da je resorpcija nakon oralne primene veoma mala i da je iznosila oko 5% na osnovu količine doze koja je izlučena u urinu.

Studije toksičnosti pojedinačne i ponavljanih doza na novorođenim i juvenilnim pacovima nisu dale podatke koji bi ukazivali na specifičan rizik upotrebe ovog leka kod dece svih uzrasta, uključujući novorođenčad rođenu u terminu, kao i odojčad.

U pretkliničkim farmakološkim studijama kardiovaskularne bezbednosti, u zavisnosti od primenjene doze, uočeni su prolazno povećanje krvnog pritiska i kontraktilnosti miokarda. Ovi efekti nisu uočeni kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Kalcijum-natrijum-butrol
Trometamol
Hlorovodonična kiselina
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija inkompatibilnosti, ovaj medicinski proizvod se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka u neotvorenom pakovanju:
3 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja

Sav rastvor za injekcije koji se ne iskoristi za jedan pregled se mora odbaciti. Fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost nakon prvog otvaranja je potvrđena za 24h na temperaturi od 20°C do 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja. Ne čuvati u frižideru niti zamrzavati. Neiskorišćen sadržaj treba odbaciti.

Posebne mere opreza za čuvanje za sterilni proizvod koji je otvoren su opisane u delu 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I), zatvorena gumenim čepom (hlorobutil elastomer) i zatvaračem od aluminijuma koji je prelakiran sa unutrašnje i spoljašnje strane i polipropilenskim poklopcem sive boje.

Spoljašnje pakovanje: kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica sa rastvorom za injekciju i Uputstvo za lek

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Gadovist iz bočice treba uvući u špric tek neposredno pre primene. Kontrastno sredstvo koje se ne iskoristi tokom jednog pregleda mora se odbaciti u skladu sa propisima.

Odlepljenu etiketu bočice treba zalepiti na karton pacijenta kako bi se precizno zabeležila primena kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma. Takođe, treba zabeležiti i datu dozu. Ukoliko su u primeni elektronski kartoni, u karton se unosi naziv leka, broj serije i data doza.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O., BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02726-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 14.07.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 07.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.