SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

GADOBUTROL CORAPHARM 1 mmol/mL rastvor za injekciju
GADOBUTROL CORAPHARM 1 mmol/mL rastvor za injekciju

INN: gadobutrol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Jedna bočica sa 15 mL rastvora za injekciju sadrži 9070,8 mg gadobutrola,
Jedna bočica sa 30 mL rastvora za injekciju sadrži 18141,6 mg gadobutrola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 1 mL sadrži 0,00056 mmol (što odgovara 0,013 mg) natrijuma (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar rastvor bezbojne do bledo žute boje.
Fizičko-hemijska svojstva:
Osmolarnost na 37°C: 1603 mOsmol/kg,
u skladu sa specifikacijom leka
Viskozitet na 37°C: 4,96 mPas

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapeutske indikacije

Ovaj lek namenjen je isključivo za dijagnostičku primenu. Lek GADOBUTROL CORAPHARM je indikovan 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 pacijenata 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 GADOBUTROL CORAPHARM se takođe može koristiti i za MR snimanje patologije celog tela. On olakšava vizualizaciju patoloških struktura ili lezija i pomože u diferencijaciji između zdravog i patološkog tkiva.
Lek GADOBUTROL CORAPHARM 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 GADOBUTROL CORAPHARM treba da primenjuju isključivo zdravstveni radnici sa kliničkim iskustvom u snimanju magnetnom rezonancom.

Način primene

Ovaj lek namenjen je 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 ispitivanja).
Optimalno bojenje signala se uočava tokom prvog arterijskog prolaza za CE-MRA i unutar perioda od oko 15 minuta nakon primene injekcije leka GADOBUTROL CORAPHARM za CNS indikacije (vreme zavisi od tipa lezije/tkiva
Posmatra se pojačanje optimalnog signala tokom prvog arterijalnog prelaza na angio-MR, i to u periodu od oko 15 minuta nakon injekcije GADOBUTROL CORAPHARM radi indikacija u centralnom nervnom sistemu (vreme zavisi od vrste povrede i 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 lek je namenjen samo za jednokratnu primenu.

Pre primene proizvod mora biti vizuelno pregledan. Lek GADOBUTROL CORAPHARM 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 GADOBUTROL CORAPHARM se ne sme uvući u špric 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 planiranog za primenu, 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 GADOBUTROL CORAPHARM 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 indinkacije:
Preporučena doza za odrasle je 0,1 mmol po kilogramu telesne mase (mmol/kg TM). To je ekvivalentno 0,1 mL/kg telesne mase za 1 M rastvor.
Ukoliko postoji velika klinička sumnja o postojanju lezije uprkos tome što MRI 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 GADOBUTROL CORAPHARM u dozi od 0,1 mL/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 0,2 - 0,3 mmol/kg TM).
Snimanje >1 polja pregleda (FOV-*Field of view*): 15 mL za telesnu težinu 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 (GFG < 30 mL/min/1,73m^2) i kod pacijenata u peri-operativnom periodu transplantacije jetre, lek GADOBUTROL CORAPHARM sme da se koristi samo posle pažljeve 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 lek GADOBUTROL CORAPHARM, doza ne sme da pređe 0,1 mmol/kg telesne mase. Tokom snimanja ne sme da se de koristi više od jedne doze. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primeni, injekcije leka GADOBUTROL CORAPHARM 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 kg telesne mase (što odgovara 0,1 mL leka GADOBUTROL CORAPHARM na kg telesne mase) (videti odeljak 4.1).

Novorođenčad uzrast do 4 nedelje i odojčad uzrasta do godinu dana
Usled nezrele funkcije bubrega kod novorođenčadi uzrasta do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do godinu dana, lek GADOBUTROL CORAPHARM 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 nedostataka informacija vezanih za ponovljeno doziranje, primena injekcija leka GADOBUTROL CORAPHARM se ne sme ponavlajti, 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 odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Gadobutrol se ne sme koristiti intraterkalno. Ozbiljne, po život opasne prvenstveno neurološke reakcije (npr. koma, encefalopatija, napadi) i smrtni slučajevi, prijavljeni su prilikom intratekalne upotrebe.

Pri davanju injekcije leka GADOBUTROL CORAPHARM u vene malog lumena postoji mogućnost neželjenih dejstava kao što je crvenilo ili otok.
Uobičajeni bezbedonosni zahtevi za snimanje magnetnom rezonancom, naročito isključenje feromagnetskih materijala, takođe važe pri korišćenju leka GADOBUTROL CORAPHARM.

Reakcije preosetljivosti i druge idiosinkrastske reakcije
Kao i drugih intravenskih kontrastnih sredstava, anafilaktoidna/hipersenzitivna ili druge idiosinkratske reakcije (npr. akutni rerspiratorni distres sindrom/edem pluća povezan ili nepovezan sa reakcijama preosetljivosti) se mogu javiti tokom primene leka GADOBUTROL CORAPHARM, 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 koontrastno sredstvo
- Bronhijalnom astmom
- Sklonostima ka alergijama

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

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

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

Poremećaji funkcije bubrega

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

Bilo je izveštaja o nefrogenoj sistemskoj fibrozi (NSF) povezanoj sa primenom kontrastnih sredstava koja su sadržala gadolinijum kod pacijenata sa akutnom ili hroničnom teškom insuficijencijom bubrega (GFR< 30 ml/min/1,73m^2). Pacijenti koje očekuje transplantacija jetre su pod posebnim rizikom, jer je pojava akutnog otkazivanja bubrega ćesta u ovoj grupi.

Kako postoji mogućnost pojave NSF, kod pacijenata sa teško renalnom insuficijencijom i kod pacijenata u perioperativnoj fazi transplantacije jetre, lek GADOBUTROL CORAPHARM treba primeniti tek nakon pažljie procene odnosa koristi i rizika i samo ukoliko su dijagnostičke informacije neophodne, a nisu dostupne snimanjem magntnom rezonancom (MRI) bez kontrasta.

Hemodijaliza neposredno nakon primene leka GADOBUTROL CORAPHARM kod pacijeneta koji su trenutno na hemodijalizi može biti korisna za uklanjanje leka GADOBUTROL CORAPHARM iz tela. E postoje dokazikoji 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 uzrasta do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do godinu dana, lek GADOBUTROL CORAPHARM se sme primenjivati samo nakon pažljive procene.

Starije osobe

Pošto klirens gadobutrola može biti umanjen kod starijih osoba, posebno je značajno da se izvrši skrining pacijenata starosti 65godine i više, na postojanje poremećaja funkcije jetre.

Epileptični napadi

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

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1mmo 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 interakcie sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o upotrebi kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma uključujući gadobutrol kod trudnica su ograničeni. Gadolinijum može proći placentu. Nije poznato da li je izlaganje gadolinijumu povezano sa štetnim efektima na fetusu. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri ponovljenim visokim dozama (videte odeljak 5.3). GADOBUTROL CORAPHARM ne treba se koristiti 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 količinam (videte 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 GADOBUTROL CORAPHARM 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 ili rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Ukupan bezbedonosni profil leka GADOBUTROL CORAPHARM zasniva se na podacima od preko 6300 pacijenata uključenih u kliničke studije, kao i iz postmarketinškog praćenja.

Najćešće uočene neželjene reakcije na lek (≥ 0,5%) lpd pacijena koji primaju lek GADOBUTROL CORAPHARM su zastoj srčanog rada, akutni respiratorni distres sindrom/edem pluća i ozbiljne anafilaktoidne reakcije (uključujući zastoj disanja i anafilaktički šok).

Odložene anafilaktoidne i druge idiosinkratske 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 uočena sa lekom GADOBUTROL CORAPHARM su prikazane u niže navedenoj tabeli. Klasifikovane su po klasi organskih sistema (MedDRA). Za opisivanje određene reakcije se koriste najprikladniji MedDRA termini i njihovi sinonimi i povezana stanja.

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih studija su klasifikovane po učestalosti.
Grupe po učestalosti su definisane prema sledećoj terminologiji: često: ≥ 1/100 do < 1/10; povremeno: ≥ 1/1.000 do < 1/100; retko: ≥ 1/10.000 do < 1/1.000. Neželjene reakcije zabeležene samo tokom

postmarketinškog praćenja, za koje učestalost ne možeda se proceni na osnou dostupnih podataka, navedene su pod „nepoznato“.

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

Neželjene reakcije na lek prtijavljene tokom kliničkih studija ili tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lek GADOBUTROL CORAPHARM

	Učestalost			
Klase organskog sistema	**Često**	**Povremeno**	**Retko**	**Nepoznato**
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost/anafilaktoidna reakcija[*#] (npr. anafilaktoidni šok[§*], cirkulatorni kolaps[§*], zastoj disanja[§*], bronhospazam[§], cijanoza[§], orofaringealni otok[§*], laringealni edem[§], hipotenzija [*], povišen krvni pritisak[§], bol u grudima[§], urtikarija, edem lica[§], angioedem[§], konjuktivitis[§], 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 medijastinalni poremećaji		Dispnea[*]		Akutni rerspiratorni distres sindrom (ARDS)[1], edem pluća[1]
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		Reakcije na mestu primene injekcije[0], Osećaj vrućine	Nelagodnost, Osećaj hladnoće	

[1]Ove neželjene reakcije su prijavljene povezane ili nepovezane sa reakcijama preosetljivosti.

[*]Kao posledica neželjenih reakcija, prijavljeni su životno ugrožavajući i/ili fatalni ishodi na neželjenu reakciju
[#]Izuzev urtikatrije, 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
[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, 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 GADOBUTROL CORAPHARM. (videti odeljak 4.4)

Fluktuacije parametara renalne funkcije uključujući povišene koncentracije kreatinina u serumu su primećene nakon primene leka GADOBUTROL CORAPHARM.

Pedijatrijska populacija

Na osnovu dve kliničke studije faze I/III sa pojedinačnim doziranjem, kod 138 ispitanika uzrasta od 2 do17 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 fukcije (uključujući EKG) kao i kontrola funkcije bubrega.

U slučaju predoziranja kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom, lek GADOBUTROL CORAPHARM 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

Farmakoterapeutska grupa: Paramagnetno kontrastno sredstvo
ATC šifra: V08CA09

- Mehanizam delovanja

Za efekat pojačanja kontrasta, odgovoran je gadobutrol, 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 ºC , paramagnetna efikasnost (relaksacija) iznosi 5,6 L l $mmol^{-1}$ 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 $mmol^{-1}sec^{-1}$. 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 gadobutrol 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 bubrezima, 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 gadobutrol 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 gadobutrol 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 gadobutrol ili gadoterat megluminu. Superiornost leka gadobutrol je izražena p vrednošću od 0.0004. Detaljnije, za 42 pacijenta (32%) su dali prednost leku gadobutrol, 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 gadobutrol ($p < 0.0003$). Procenat povećanja je bio veći sa lekom gadobutrol u odnosu na gadotetrat meglumin, sa statistički zanačajnom razlikom za „zaslepnjenog" ocenjivača. ($p < 0.0003$).
Viša srednja vrednost za CNR (engl. *contrast-to-noise ratio*) je takođe zabeležena kod leka gadobutrol (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 GADOBUTROL CORAPHARM se dobro podnosio u ovim studijama uz isti profil bezbednosti za gadobutrol kao kod odraslih osoba.

5.2. Farmakokinetski 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 ± 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 pacijenatima 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 (Vss) 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 produžeo 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.
Ponovljena intravenska terapija 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

Kalkobutrol
Trometamol
Natrijum hidroksid
Hlorovodonična kiselina, koncentrovana
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe leka u neotvorenom pakovanju: 2 godine

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja:
Proizvod treba upotrebiti odmah nakon otvaranja. Sav rastvor za injekciju koji se ne iskoristi za jedan pregled se mora odbaciti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju leka

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 tip I) i aluminijumskom kapicom sa polipropilenskim poklopcem.
Spoljašnje pakovanje:
15 mL: kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 staklenih bočica od po 20 mL sa 15 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek
30 mL: kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica od po 30 mL sa 30 mL rastvora 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)

GADOBUTROL CORAPHARM 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

CORAPHARM D.O.O.
Filipa Kljajića 37, Sombor

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

GADOBUTROL CORAPHARM 1 mmol/mL rastvor za injekciju, 5x15mL: 000461532 2023
GADOBUTROL CORAPHARM 1 mmol/mL rastvor za injekciju, 10x30mL: 000461533 2023

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

27.01.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2025.