SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Gadnetic®, 1 mmol/mL, rastvor za injekciju

INN: gadobutrol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Gadnetic, 1 mmol/mL, 7,5mL:

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

Jedna bočica sa 7,5 mL rastvora sadrži 4,5354 g gadobutrola.

Gadnetic, 1 mmol/mL, 15mL:

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

Jedna bočica sa 15 mL rastvora sadrži 9,0708 g gadobutrol

Za listu svih pomoćnih supstanci videti deo 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

Fizičko-hemijska svojstva:
Osmolalnost: 837 - 1023 mOsm/kg.
Viskozitet na 37°C: 4,96 mPas

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek je namenjen isključivo za dijagnostičku primenu.
Lek Gadnetic je indikovan kod odraslih osoba i dece svih uzrasta (uključujući i novorođenčad rođenu u terminu) za:

- Pojačanje kontrasta pri kranijalnom i spinalnom snimanju magnetnom rezonancom

(engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

- MRI snimak jetre ili bubrega pojačan kontrastom kod pacijenta kod kojih postoji visoka sumnja ili je potvrđeno postojanje fokalnih lezija, kako bi se one klasifikovale kao benigne ili maligne,
- Pojačanje kontrasta pri angiografiji magnetnom rezonancom (engl. *Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography,* CE-MRI).

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

Lek Gadnetic 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 Gadnetic 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. MRI pojačana kontrastom može da se započne neposredno posle toga (ubrzo nakon injekcije u zavisnosti od sekvenci pulsa koji se koristi i protokola za ispitivanje).
Optimalno pojačanje signala se uočava tokom prvog arterijskog prolaza za CE-MRA i unutar perioda od oko 15 minuta nakon primenjene injekcije leka Gadnetic za CNS indikacije (vreme zavisi od tipa lezije/tkiva).

T1- sekvence su naročito pogodne za preglede sa kontrastnim sredstvom.

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.

Uputstvo o načinu pripreme i primene proizvoda, nalazi se u odeljku 6.6.

Doziranje
U dijagnostičke svrhe treba koristiti najmanju dozu leka Gadnetic koja omogućava dovoljno kontrastno pojačanje 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.
Najmanja doza od 0,075mmol gadobutrola po kg telesne mase (ekvivalentno 0,075 mL leka Gadnetic po kg telesne mase) se može upotrebiti pri snimanju CNS-a (videte odeljak 5.1).

MRI Snimanje celog tela (izuzev MRA)
Primena leka Gadnetic 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 manju od 75 kg; 10 mL za telesnu masu od 75 kg i veću (što odgovara 0,1-0,15 mmol/kg TM).
Snimanje više od jednog područja interesa (FOV-*field of view*): 15 mL za telesnu masu manju od 75 kg; 20 mL za telesnu masu od 75 kg i veću (što odgovara 0,2 - 0,3 mmol/kg TM).

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min/1,73m2) i kod pacijenata u perioperativnom periodu transplantacije jetre, lek Gadnetic sme da se koristi samo posle pažljive procene odnosa rizik/korist i ako je dijagnostička informacija neophodna i nije dostupna nakon MRI snimanja bez pojačanja kontrastom (videti odeljak 4.4). Ako je neophodno koristiti lek Gadnetic, 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 Gadnetic se ne smeju ponovo primeniti 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 po kilogramu telesne mase (što odgovara 0,1 mL leka Gadnetic po kilogramu telesne mase) (videti odeljak 4.1.).

Novorođenčad uzrasta 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 Gadnetic 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 Gadnetic 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

Lek Gadnetic se ne sme primenjivati intratekalno. Zabeleženi su ozbiljni, po život opasni i fatalni slučajevi, prvenstveno sa neurološkim reakcijama (npr. koma, encefalopatija, konvulzije), nakon intratekalne primene.

Pri davanju injekcije leka Gadnetic 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 Gadnetic

- Reakcije preosetljivosti ili druge idiosinkratske reakcije

Kao i kod drugih intravenskih kontrastnih sredstava, anafilaktoidna/hipersenzitivna ili druge idiosinkratske reakcije se mogu javiti tokom primene leka Gadnetic, (npr. sindrom akutnog respiratornog distresa, plućni edem sa ili bez konteksta reakcije preosetljivosti), koje karakterišu kardiovaskularne, respiratorne ili kožne manifestacije i kreću se do teških reakcija, 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 Gadnetic mora da bude donešena nakon pažljive procene odnosa korist/rizik. Većina ovih reakcija se javlja u roku od 30 minuta od trenutka primene leka Gadnetic. Zbog toga se preporučuje praćenje pacijenta nakon primene leka Gadnetic.
Da bi se trenutno reagovalo u hitnom slučaju reakcije preosetljivosti, odgovarajući lekovi i oprema za hitne slučajeve treba da budu na dohvat ruke (videti odeljak 4.2).
Odložene reakcije (nakon više sati ili dana) su retko uočavane (videti odeljak 4.8).

Poremećaji funkcije bubrega
Pre primene leka Gadnetic, preporučuje se skrining svih pacijenata na postojanje poremećaja funkcije bubrega na osnovu laboratorijskih testova.
Postoje prijave nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane 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 Gadnetic treba primeniti tek nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i samo ukoliko su dijagnostičke informacije neophodne, a nisu dostupne snimanjem magnetnom rezonancom (MRI) bez kontrasta.
Hemodijaliza neposredno posle primene leka Gadnetic kod pacijenta koji su trenutno na hemodijalizi može biti korisna za uklanjanje leka Gadnetic iz organizma. 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 funkcije bubrega kod novorođenčadi starosti do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do godinu dana, lek Gadnetic se sme primenjivati samo nakon pažljive procene.

Starije osobe
Pošto bubrežni klirens gadobutrola može biti smanjen kod starijih osoba, posebno je značajno da se izvrši skrining pacijenata starosti 65 godina i starijih, na postojanje disfunkcije bubrega.

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. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija
Nisu sprovedene studije interakcija sa drugim lekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje
- Trudnoća

Nema podataka o korišćenju gadobutrola kod trudnica. Gadolinijum može da pređe placentu. Nije poznato da li je izlaganje gadolinijumu povezano sa neželjenim efektima na fetus.
Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri ponovljenim visokim dozama (videti odeljak 5.3).
Lek Gadnetic ne treba da 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 Gadnetic treba prepustiti odluci lekara i majke koja doji.
- Fertilitet

Studije na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Ukupan profil bezbednosti leka Gadnetic se zasniva na podacima od preko 6300 pacijenata uključenih u kliničke studije, kao i iz postmarketinškog praćenja.
Najčešće uočene neželjene reakcije na lek (≥ 0,5%) kod pacijenata koji primaju lek Gadnetic su glavobolja, mučnina i vrtoglavica.
Najozbiljnije neželjene reakcije kod pacijenata koji primaju lek Gadnetic su zastoj rada srca, akutni respiratorni distres sindrom/edem pluća i ozbiljne anafilaktoidne reakcije (uključujući zastoj disanja i anafilaktički šok).

Odložene anafilaktoidne reakcije 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 uočene sa lekom Gadnetic 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: ≥ 1/100 do < 1/10; povremeno: ≥ 1/1000 do < 1/100; retko: ≥1/10000 do <1/1000. Neželjene reakcije na lek identifikovane samo tokom postmarketinškog praćenja i one za koje nije bilo moguće proceniti učestalost, su navedene pod „nije poznato".
U okviru svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućem rangu ozbiljnosti.

Neželjene rekacije na lek prijavljene tokom kliničkih studija ili tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata koji su primali lekom Gadnetic.

	UČESTALOST			
Klasa organskog sistema	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema		Preosetljivost/anafilaktoidna reakcija*♯ (npr. anafilaktički šok§*, cirkulatorni kolaps§*, zastoj disanja§*, 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§, 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*		Akutni respiratorni distres

				sindrom (ARDS)*[1] Edem pluća*[1]
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Povraćanje	Suva usta	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem, Pruritus (uključujući generalizovani pruritus), Osip (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	Slabost, Osećaj hladnoće	

[1]Ove neželjene reakcije su prijavljene sa i bez konteksta reakcija preosetljivosti
*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 Gadnetic. (videti odeljak 4.4)

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

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 Gadnetic se može ukloniti hemodijalizom. Nakon 3 ciklusa hemodijalize približno 98% agensa se uklanja iz organizma. 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 gadobutrol, nejonski kompleks koji se sastoji od gadolinijuma (III) i makrocikličkog liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan-trisirćetne kiseline (butrol).

Farmakodinamski efekti
Relaksivitet gadobutrola, meren *in vitro* u humanoj krvi/plazmi pri fiziološkim uslovima i pri klinički relevantnim jačinama polja (1,5 i 3,0 T), kreće se u rasponu 3,47 – 4,97 L/mmol/sec.
Pri kliničkim dozama, izražen relaksivitet gadobutrola dovodi do skraćenja vremena relaksacije protona u tkivnoj tečnosti.
Stabilnost kompleksa gadobutrola ispitivana je in vitro pri fiziološkim uslovima (u nativnom humanom serumu, pri pH 7.4 i 37□C) tokom vremenskog perioda od 15 dana. Količine oslobođenih jona gadolinijum iz gadobutrola, bile su ispod limita kvantifikacije od 0,1mol% ukupnog gadolinijuma, što pokazuje visoku stabilnost kompleksa gadobutrola u ispitivanim uslovima.

Klinička efikasnost
U pivotalnoj studiji Faze III na jetri, prosečna osetljivost za kombinovanu pre- i postkontrastnu MRI, za pacijente kojima je primenjen lek gadobutrol, bila je 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 u studiji jetre kod pacijenta kojima je primenjen lek gadobutrol iznosilo je 33 % kada je kombinovana MRI pre i nakon primene kontrasta, u odnosu na MRI pre primene kontrasta (analiza zasnovana na pacijentima), a 18 % u studiji bubrega (analiza zasnovana na pacijentima kao i analiza zasnovana na lezijama). Povećanje specifičnosti u studiji jetre iznosilo je 9 % kada je kombinovana MRI pre i nakon primene kontrasta, u odnosu na MRI pre primene kontrasta (analiza zasnovana na pacijentima), a nije bilo povećanja specifičnosti u studiji bubrega (analiza zasnovana na pacijentima kao i analiza zasnovana na lezijama).
Svi rezultati predstavljaju srednju vrednost rezultata dobijenih u studijama gde je radiolog koji je očitavao nalaz bio „zaslepljen“(eng. blinded reader studies).

U intraindividualnoj, unakrsnoj, komparativnoj studiji sa 132 pacijenata, lek gadobutrol je upoređen sa gadoterat-megluminom (oba u dozi od 0,1 mmol/kg) za vizuelizaciju cerebralnih neoplastičnih lezija.

Primarni parametar praćenja bila je medijana procene „zaslepljenih“ radiologa (eng. blinded reader) koji su očitavali snimke i ocenjivali da li daju prednost leku gadobutrol ili gadoterat megluminu. Superiornost leka gadobutrol je izražena p vrednošću od 0,0004. Detaljnije, prednost leku gadobutrol data je za 42 pacijenta (32%), u odnosu na 16 pacijenata (12%) kod kojih je data prednost gadotetratmegluminu.

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 značajnom razlikom za „zaslepljenog” radiologa ($p < 0.0003$).

Viša srednja vrednost odnosa kontrasta i šuma (engl. *contrast-to-noise ratio*, CNR) je takođe zabeležena kod leka gadobutrol (129) u odnosu na gadotetrat meglumin (98). Razlika nije bila statistički značajna.
U intraindividualnoj, unakrsnoj, komparativnoj kliničkoj studiji sa 141 pacijentom sa pojačanim kontrastom izmenjenog tkiva CNS-a u odnosu na okolna tkiva (engl. *enhancing CNS lesions*), upoređivana je primena smanjene doze gadobutrola od 0,075 mmol/kg u odnosu na gadoterat meglumin u standardnoj dozi od 0,1 mmol/kg kao pojačivača kontrasta snimka magnetne rezonance CNS-a, prilikom dijagnostike lezija CNS-a. Primarne varijable uključivale su pojačanje kontrasta lezija, morfologiju lezija i ocrtavanje granica lezija. Napravljeni snimci su analizirani od strane 3 nezavisna, „zaslepljena” radiologa (eng. *blinded reader*). Neinferiornost prema gadoterat megluminu, za stepen poboljšanja u odnosu na snimanje bez kontrasta, pokazana je za sve tri primarne varijable (zadržano je najmanje 80% učinka), prema prosečnom radiologu. Srednji broj lezija detektovanih uz primenu gadobutrola (2,14) bio je sličan broju lezija detektovanih uz primenu gadoterata (2,06).

Pedijatrijska populacija
Sprovedene su dve studije faze I/III sa jednokratnom dozom na 138 pedijatrijskih ispitanika sa zakazanom kontrastom pojačano snimanje magnetnom rezonancom (CE-MRI) CNS-a, jetre i bubrega, ili zakazano pojačanje kontrasta pri angiografiji magnetnom rezonancom (CE-MRA), na 44 ispitanika uzrasta od 0 do < 2 godine (uključujući i novorođenčad rođenu u terminu) koji se podvrgavaju rutinskom CE-MRI pregledu bilo kog dela tela. Dijagnostička efikasnost i povećanje sigurnosti postavljanja dijagnoze su dokazani za sve parametre koji su procenjivani u studijama bez razlike između pedijatrijskih uzrasnih grupa u poređenju sa odraslima. Ispitanici su dobro podnosili lek gadobutrol u ovim studijama uz isti profil bezbednosti za gadobutrol kao kod odraslih osoba.

Klinička bezbednost
U velikoj međunarodnoj, prospektivnoj, neintervencijskoj studiji (GARDIAN), procenjivan je tip i učestalost neželjenih reakcija posle primene gadobutrola u različitim indikacijama. Populacija u kojoj je ispitivana bezbednost obuhvatila je 23708 pacijenata svih starosnih grupa uključujući i decu (n = 1142; 4,8%) i starije osobe (n = 4330; 18,3%, starosti između 65 i < 80 godina i n = 526; 2,2% uzrasta od ≥ 80 godina). Prosečna starost je bila 51,9 godina.
Dvesta dva pacijenta (0,9%) prijavila su ukupno 251 neželjeni događaj, a 170 (0,7%) pacijenata je prijavilo 215 neželjenih događaja koji su klasifikovani kao neželjena reakcija na lek, pri čemu je većina (97,7%) tih reakcija bila blagog ili umerenog intenziteta.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije na lek bile su mučnina (0,3%), povraćanje (0,1%) i vrtoglavica (0,1%). Učestalost neželjenih reakcija bila je 0,9% kod žena i 0,6% kod muškaraca.
Nisu utvrđene razlike u učestalosti neželjenih reakcija u odnosu na primenjenu dozu gadobutrola.
Četiri od 170 (0,02%) pacijenata kod kojih su se javile neželjene reakcije, doživelo je ozbiljan neželjeni događaj, pri čemu je jedan događaj (anafilaktički šok) završen smrtnim ishodom.

Kod pedijatrjske populacije, neželjeni događaji su prijavljeni kod 8 od 1142 (0,7%) dece. Kod šestoro (0,5%) dece ovi neželjeni događaji su klasifikovani kao neželjena reakcija na lek.

<u>Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega</u>

U prospektivnoj farmakoepidemiološkoj studiji (GRIP), procenjen je potencijalni rizik za razvoj nefrogene sistemske fibroze (NSF) kod 908 pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega, uz primenu standardne, odobrene doze leka gadobutrol za CE-MRI.

Svi pacijenti, uključujući 234 pacijenta sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR<30 mL/min/1,73 m2) koji nisu primali drugo kontrastno sredstvo na bazi gadolinijuma osim gadobutrola, praćeno je tokom perioda od 2 godine na znakove i simptome NSFa. Nijedan uključeni pacijent iz studije nije razvio NSF.

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 gadobutrola/kg telesne mase, nivo u plazmi opada bifazno. Pri dozi od 0,1 mmol gadobutrola/kg TM, izmereno je prosečno 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 terminalnim poluvremenom eliminacije od 1,8 sati (1,3 do 2,1 sati), što odgovara brzini eliminacije putem bubrega. Pri dozi od 0,1 mmol gadobutrola/kg TM, prosečno je 100,3 ± 2,6% doze bilo izlučeno u roku od 72h nakon primene. Kod zdravih osoba, bubrežni klirens gadobutrola iznosi od 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 primarno eliminiše glomerularnom filtracijom. Manje od 0,1% doze se eliminiše putem fecesa.

<u>Karakteristike posebnih populacija pacijenata</u>

- *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 pojedinačnom dozom gadobutrola na pedijatrijskim pacijenatima uzrasta do 18 godina. Farmakokinetika je bila procenjena 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 ukazuje na slične vrednosti PIK-a, ukupnog klirensa plazme (CLtot), volumena distribucije (Vss) kao i poluvremena eliminacije i brzine izlučivanja.

Približno 99% (vrednost medijane) doze se izlučilo urinom unutar 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 terminalno poluvreme eliminacije za približno 33% (muškarci) i 58% (žene). Klirens plazme je smanjen za približno 25% (muškarci) i 35% (žene). Izlučivanje primenjene doze urinom je bilo potpuno nakon 24h kod svih dobrovoljaca i nije bilo razlike između starijih osoba i mlađih zdravih dobrovoljaca.

- *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenjem 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 produženo na 17,6 sati kod pacijenata sa teškim oštećenjem 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 oštećenjem funkcije bubrega (80>CL_{CR}>30 mL/min) i na 0,16 mL/min/kg kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, koji nisu na dijalizi (CL_{CR}<30 mL/min). Izlučivanje urinom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega bilo je potpuno u toku 72 sata. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega oko 80% primenjene doze izlučilo se urinom u toku 5 dana (videti odeljke 4.2 i 4.4).
Kod pacijenata koji su na dijalizi, gadobutrol se gotovo potpuno izlučio 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 ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ponovljena intravenska primena u studijama reproduktivne toksičnosti ukazivala je 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 pojaviti u slučaju primene samo jedne doze.

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

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

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.

Ispitivanja uticaja na okolinu pokazala su da prisutnost i mobilnost kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma imaju potencijal za distribuciju u površinske vode, a moguće i u podzemne vode.

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:
Dokazana je fizičko-hemijska i mikrobiološka stabilnost nakon prvog otvaranja u toku 24h na temperaturi 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 Gadnetic ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Gadnetic, 1 mmol/mL, rastvor za injekciju, 7,5 mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica hidrolitičke otpornosti tip I, sa sivim gumenim čepom od brombutila i aluminijskom kapicom sa plavim polipropilenskim poklopcem („flip-off'' poklopac) koja sadrži 7,5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

Gadnetic, 1 mmol/mL, rastvor za injekciju, 15 mL

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica hidrolitičke otpornosti tip I, sa sivim gumenim čepom od brombutila i aluminijskom kapicom sa plavim polipropilenskim poklopcem („flip-off'' poklopac) koja sadrži 15 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Odlepljenu etiketu bočice treba zalepiti na karton pacijenta kako bi se precizno zabeležila primena kontrasnog 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

GALENIKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:
Gadnetic, rastvor za injekciju 1x 15mL, (1mmol/mL): 002055705 2024
Gadnetic, rastvor za injekciju 1x 7,5mL, (1mmol/mL):002055510 2024

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

Datum prve dozvole: 07.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.