

SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Gadovist 1,0 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadržava 604,72 mg gadobutrola (što odgovara 1,0 mmol gadobutrola koji sadržava 157,25 mg gadolinija).

1 napunjena štrcaljka s 5,0 ml sadržava 3023,6 mg gadobutrola,
1 napunjena štrcaljka sa 7,5 ml sadržava 4535,4 mg gadobutrola,
1 napunjena štrcaljka s 10 ml sadržava 6047,2 mg gadobutrola,
1 napunjena štrcaljka s 15 ml sadržava 9070,8 mg gadobutrola,
1 napunjena štrcaljka s 20 ml sadržava 12094,4 mg gadobutrola.

1 uložak s 15 ml sadržava 9070,8 mg gadobutrola,
1 uložak s 20 ml sadržava 12094,4 mg gadobutrola,
1 uložak s 30 ml sadržava 18141,6 mg gadobutrola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 1 ml sadržava 0,00056 mmol (što odgovara 0,013 mg) natrija (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/ulošku.

Bistra, bezbojna do blijedo žuta tekućina.

Fizikalno-kemijska svojstva:

Osmolalnost pri 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoznost pri 37°C: 4,96 mPa·s

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe. Gadovist je indiciran u odraslih i djece svih uzrasta (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) za:

- Pojačanje signala kontrastom u prikazu glave i kralješnice magnetskom rezonancijom (MR).
- Pojačanje signala kontrastom u prikazu jetre ili bubrega magnetskom rezonancijom (MR) kada postoji sumnja ili je potvrđeno postojanje fokalnih lezija kako bi se one klasificirale kao benigne ili maligne.
- Pojačanje signala kontrastom u angiografiji magnetskom rezonancijom (MRA).

Gadovist se također može koristiti za prikaz magnetskom rezonancijom (MR) patoloških promjena cijelog tijela.

Gadovist olakšava vizualizaciju abnormalnih struktura ili lezija i pomaže u razlikovanju zdravog od patološkog tkiva.

Gadovist se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta.

4.2 Doziranje i način primjene

Gadovist smiju primjenjivati samo zdravstveni djelatnici koji imaju kliničkog iskustva u snimanju magnetskom rezonancijom.

Način primjene

Ovaj se lijek primjenjuje samo intravenskim putem.

Potrebna doza primjenjuje se intravenski kao bolus injekcija. MR pojačanjem signala kontrastom može započeti neposredno nakon toga (kratko vrijeme nakon injekcije ovisno o pulsним sekvencama koje se primjenjuju i o protokolu pregleda).

Optimalno pojačanje signala kod angiografije magnetskom rezonancijom javlja se tijekom prvog arterijalnog prolaza, a za prikaz središnjeg živčanog sustava unutar razdoblja od oko 15 minuta nakon injekcije lijeka Gadovist (vrijeme ovisi o vrsti lezije/tkivu).

Sekvence u T1 – mjenom vremenu posebno su pogodne za pretrage uz primjenu kontrastnog sredstva.

Intravaskularna primjena kontrastnog sredstva trebala bi se obaviti ako je to moguće, kada bolesnik leži. Nakon davanja kontrastnog sredstva bolesnika se mora nadzirati najmanje 30 minuta, jer iskustvo pokazuje da se najveći broj neželjenih reakcija javlja unutar toga vremena (vidjeti dio 4.4).

Upute za primjenu:

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Ovaj lijek mora se vizualno provjeriti prije uporabe.

Gadovist se ne smije koristiti u slučaju jače promjene boje, prisutnosti čestica u otopini ili ako je spremnik oštećen.

Napunjene štrcaljke

Napunjenu štrcaljku treba izvaditi iz pakiranja i pripremiti za primjenu neposredno prije uporabe.

Zatvarač vrha treba odstraniti s napunjene štrcaljke neposredno prije uporabe.

Ulošci

Primjena kontrastnog sredstva treba biti obavljena od strane osposobljenog osoblja s odgovarajućim postupcima i opremom.

Kod svih kontrastnih sredstava gdje se koriste injekcije mora se primijeniti sterilni postupak.

Kontrastno sredstvo se mora primijeniti pomoću MEDRAD Spectris tipa injektora.

Moraju se slijediti upute proizvođača uređaja.

Doziranje

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe.

Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

Odrasli

Indikacije središnjeg živčanog sustava:

Preporučena doza za odrasle je 0,1 mmol po kilogramu tjelesne težine (mmol/kg TT). To odgovara 0,1 ml/kg TT 1,0 M otopine.

Ako postoji jaka klinička sumnja na leziju unatoč nespecifičnom MR-u ili kada preciznija informacija može utjecati na liječenje bolesnika, može se dati dodatna injekcija do 0,2 ml/kg TT unutar 30 minuta od davanja prve injekcije.

Za oslikavanje središnjeg živčanog sustava može se primijeniti doza od najmanje 0,075 mmol gadobutrola po kg tjelesne težine (što odgovara 0,075 ml lijeka Gadovist po kg tjelesne težine) (vidjeti dio 5.1).

MR cijelog tijela (osim MRA)

Općenito, primjena 0,1 ml lijeka Gadovist po kilogramu tjelesne težine je dostatna za davanje odgovora na kliničko pitanje.

Angiografija magnetskom rezonancijom (MRA):

Slika jednoga područja interesa (eng. *field of view* – FOV): 7,5 ml za tjelesnu težinu manju od 75 kg; 10 ml za tjelesnu težinu od 75 kg i više (što odgovara 0,1 – 0,15 mmol/kg TT).

Slika više od jednog područja interesa (FOV): 15 ml za tjelesnu težinu manju od 75 kg; 20 ml za tjelesnu težinu od 75 kg i više (što odgovara 0,2 – 0,3 mmol/kg TT).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) te u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre Gadovist se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika i samo ako su podaci dobiveni ovom dijagnostičkom pretragom neophodni i ne mogu se dobiti uporabom tehnike oslikavanja magnetskom rezonancijom bez pojačavanja kontrastom (vidjeti dio 4.4). Ako je primjena lijeka Gadovist neophodna, doza ne smije premašiti 0,1 mmol/kg tjelesne težine. Tijekom pretrage ne smije se primijeniti više od jedne doze. S obzirom da nema podataka o ponovljenoj primjeni, Gadovist injekcije smiju se ponovno primijeniti nakon što je prošlo najmanje 7 dana.

Pedijatrijska populacija

Za djecu svih uzrasta (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) preporučena doza je 0,1 mmol gadobutrola po kilogramu tjelesne težine (što odgovara 0,1 ml lijeka Gadovist po kilogramu tjelesne težine) u svim indikacijama (vidjeti dio 4.1).

Novorođenčad u dobi do 4 tjedna i dojenčad u dobi do 1 godine

Zbog nezrele funkcije bubrega u novorođenčadi u dobi do 4 tjedna te u dojenčadi u dobi do 1 godine, Gadovist se smije primijeniti u ovih bolesnika samo nakon pažljive procjene, u dozama koje ne prelaze 0,1 mmol/kg tjelesne težine. Za vrijeme snimanja ne smije se primijeniti više od jedne doze. Zbog nedostatka podataka o ponovljenoj primjeni, primjena Gadovist injekcija ne smije se ponoviti osim ako je razmak između injekcija najmanje 7 dana.

Starija populacija (u dobi od 65 i više godina)

Smatra se da prilagođavanje doze nije potrebno. Potreban je oprez pri primjeni u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se Gadovist injicira u vene s malim lumenom postoji mogućnost nuspojava kao što su crvenilo i otekline.

Gadobutrol se ne smije primjenjivati intratekalno. Kod intratekalne primjene prijavljeni su ozbiljni, po život opasni slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom, ponajprije s neurološkim reakcijama (npr. koma, encefalopatija, napadaji).

Uobičajene sigurnosne mjere za prikaz magnetskom rezonancijom, posebice isključenje feromagnetskih materijala također važe kada se koristi Gadovist.

Reakcije preosjetljivosti ili druge idiosinkratske reakcije

Kao i druga intravenska kontrastna sredstva, Gadovist može biti povezan s anafilaktoidnim reakcijama/reakcijama preosjetljivosti ili drugim idiosinkratskim reakcijama (kao što su sindrom akutnog respiratornog distresa / plućni edem unutar i izvan konteksta reakcija preosjetljivosti), karakteriziranim kardiovaskularnim, respiratornim ili kožnim manifestacijama, koje variraju do teških reakcija uključujući šok. Općenito, bolesnici s kardiovaskularnom bolesti su podložniji ozbiljnim ili čak smrtnim ishodima teških reakcija preosjetljivosti.

Rizik od reakcija preosjetljivosti može biti veći u slučaju:

- prethodne reakcije na kontrastno sredstvo
- bronhalne astme u povijesti bolesti
- alergijskih poremećaja u povijesti bolesti

U bolesnika koji su skloni alergiji odluka o primjeni lijeka Gadovist mora se donijeti nakon posebno pažljive procjene odnosa rizika i koristi.

Većina ovih reakcija pojavljuje se unutar pola sata nakon primjene. Stoga se preporučuje promatranje bolesnika nakon postupka.

Potrebno je imati na raspolaganju lijekove za liječenje reakcija preosjetljivosti ili drugih idiosinkratskih reakcija kao i biti pripravan za primjenu hitnih mjera (vidjeti dio 4.2).

Rijetko su bile uočene odgođene reakcije (nakon nekoliko sati do dana) (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega

Prije primjene lijeka Gadovist preporučuje se napraviti kontrolu svih bolesnika na renalnu disfunkciju provođenjem laboratorijskih testova.

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom nekih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Bolesnici koji se podvrgavaju transplantaciji jetre pod osobitim su rizikom s obzirom da je incidencija akutnog zatajenja bubrega u toj grupi bolesnika visoka.

S obzirom da kod primjene lijeka Gadovist postoji mogućnost pojave NSF-a, u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega te u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre Gadovist se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika i samo ako su podaci dobiveni ovom dijagnostičkom pretragom neophodni i ne mogu se dobiti uporabom tehnike oslikavanja magnetskom rezonancijom bez pojačavanja kontrastom.

Hemodijaliza neposredno nakon primjene lijeka Gadovist može biti korisna u odstranjivanju lijeka Gadovist iz organizma. Ne postoji dokaz koji bi podržao započinjanje hemodijalize za prevenciju ili liječenje NSF-e u bolesnika koji već nisu na hemodijalizi.

Novorođenčad i dojenčad

Zbog nezrele funkcije bubrega u novorođenčadi u dobi do 4 tjedna te u dojenčadi u dobi do 1 godine, Gadovist se smije primijeniti u ovih bolesnika samo nakon pažljive procjene.

Starije osobe

S obzirom da kod starijih bolesnika klirens gadobutrola može biti smanjen, posebno je važno napraviti probir bolesnika u dobi od 65 godina i više za renalnu disfunkciju.

Napadaji

Kao i u slučaju ostalih kontrastnih sredstava koji sadrže gadolinij poseban je oprez potreban u bolesnika s niskim pragom za izbijanje napadaja.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi (na temelju prosječne količine koja se daje osobi od 70 kg), tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni kontrastnih sredstava na bazi gadolinija, uključujući gadobutrol u trudnica su ograničeni. Gadolinij može proći kroz placentu. Nije poznato je li izloženost gadoliniju povezana sa štetnim učincima na fetus. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri primjeni ponovljenih visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Gadovist se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva primjenu gadobutrola.

Dojenje

Kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (vidjeti dio 5.3). Kod primjene kliničkih doza, ne očekuju se učinci na dojenče zbog malih količina izlučenih u mlijeko i slabe resorpcije iz crijeva. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja kroz 24 sata nakon primjene lijeka Gadovist, trebaju donijeti zajedno liječnik i dojilja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na oštećenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Općeniti sigurnosni profil lijeka Gadovist temelji se na podacima kod više od 6300 bolesnika iz kliničkih ispitivanja te iz perioda nakon stavljanja lijeka na tržište.

Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 0,5\%$) u bolesnika koji su primili Gadovist bile su glavobolja, mučnina i omaglica.

Najozbiljnija nuspojava u bolesnika koji su primili Gadovist bili su srčani arrest, sindrom akutnog respiratornog distresa / plućni edem i teška anafilaktoidna reakcija (uključujući respiratorni arrest i anafilaktički šok).

Rijetko su zabilježene odgođene anafilaktoidne ili druge idiosinkratske reakcije (nekoliko sati do nekoliko dana kasnije) (vidjeti dio 4.4).

Većina nuspojava bile su blagog do umjerenog intenziteta.

Nuspojave zabilježene s lijekom Gadovist prikazane su u donjoj tablici. Klasificirane su prema organskim sustavima (MedDRA). Da bi se opisala pojedina reakcija i njezini sinonimi i povezana stanja, korišten je najprikladniji MedDRA izraz.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja klasificirane su prema učestalosti.

Grupiranje po učestalosti definirano je prema sljedećem dogovoru: često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$. Nuspojave uočene samo u periodu praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište, a za koje se nije mogla procijeniti učestalost, navedene su pod „nepoznato“.

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene s lijekom Gadovist u kliničkim ispitivanjima ili za vrijeme praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište

Organski sustav	Učestalost			
	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		reakcija preosjetljivosti/ anafilaktoidna reakcija* # (npr. anafilaktoidni šok [§] , cirkulatorni kolaps [§] , respiratorni arest [§] , bronhospazam [§] , cijanoza [§] , orofaringealno oticanje [§] , laringealni edem [§] , hipotenzija*, povišen krvni tlak [§] , bol u prsnom košu [§] , urtikarija, edem lica, angioedem [§] , konjunktivitis [§] , edem očnih kapaka, crvenilo uz osjećaj vrućine, hiperhidroza [§] , kašalj [§] , kihanje [§] , osjećaj pečenja [§] , bljedoća [§])		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, disgeuzija, parestezija	gubitak svijesti*, konvulzije, parosmija	
Srčani poremećaji			tahikardija, palpitacije	srčani arest*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja*		sindrom akutnog respiratornog distresa* ¹ plućni edem* ¹
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje	suha usta	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		eritem, pruritus (uključujući generalizirani pruritus), osip (uključujući generalizirani, makularni, papularni, pruritički osip)		nefrogena sistemska fibroza (NSF)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		reakcije na mjestu injekcije ⁰ , osjećaj vrućine	malaksalost, osjećaj hladnoće	

¹Ove nuspojave su prijavljene unutar i izvan konteksta reakcija preosjetljivosti

*Postoje izvješća o po život opasnim i/ili smrtnim ishodima od ovih nuspojava

#Nijedan od pojedinačnih simptoma nuspojava navedenih pod reakcijama preosjetljivosti/ anafilaktoidnim reakcijama uočenih u kliničkim ispitivanjima nisu imale učestalost veću od rijetko (osim urtikarije)

§Reakcije preosjetljivosti / anafilaktoidne reakcije uočene samo za vrijeme praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište (nepoznate učestalosti)

⁰Reakcije na mjestu injekcije (različite vrste) sadržavaju sljedeće pojmove: ekstrapazacija na mjestu injekcije, pečenje na mjestu injekcije, hladnoća na mjestu injekcije, toplina na mjestu injekcije, eritem ili osip na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije

U bolesnika s predispozicijom alergijskim reakcijama češće se javljaju reakcije preosjetljivosti.

Prijavljeni su izolirani slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) kod primjene lijeka Gadovist (vidjeti dio 4.4).

Oscilacije parametara za procjenu funkcije bubrega, uključujući povišen kreatinin u serumu, uočene su nakon primjene lijeka Gadovist.

Pedijatrijska populacija

Na temelju dva ispitivanja pojedinačne doze faze I/III u 138 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 2 do 17 godina i 44 ispitanika u dobi od 0 do <2 godine (vidjeti dio 5.1), očekuje se da su učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece svih uzrasta (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) u skladu s poznatim profilom nuspojava u odraslih. Ovo je bilo potvrđeno ispitivanjem faze IV koje je uključivalo više od 1100 pedijatrijskih bolesnika te za vrijeme praćenja lijeka nakon stavljanja u promet.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Maksimalna dnevna pojedinačna doza testirana u ljudi je 1,5 mmol gadobutrola / kg tjelesne težine. Nisu zabilježeni znakovi intoksikacije od predoziranja tijekom kliničke uporabe.

U slučaju nenamjernog predoziranja, kao mjera opreza preporučuje se kardiovaskularno praćenje (uključujući EKG) i nadzor bubrežne funkcije.

U slučaju predoziranja bolesnika s bubrežnom insuficijencijom Gadovist se može odstraniti hemodijalizom. Nakon 3 ciklusa hemodijalize otprilike 98% sredstva se odstrani iz organizma. Ipak, ne postoje dokazi da je hemodijaliza prikladna za prevenciju nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: paramagnetsko kontrastno sredstvo za prikaz magnetskom rezonancijom
ATK oznaka: V08CA09

Mehanizam djelovanja

Učinak pojačanja signala kontrastom postiže se s pomoću gadobutrola, neionskog kompleksa koji se sastoji od gadolinija (III) i makrocikličkog liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan- triacetatne kiseline (butrol).

Farmakodinamički učinci

Relaksacija gadobutrola, izmjerena *in vitro* u ljudskoj krvi / plazmi pri fiziološkim uvjetima i klinički relevantnim jačinama polja (1,5 i 3,0 T), kreće se u rasponu od 3,47 do 4,97 l/mmol/sec.

U kliničkim dozama izražena relaksacija gadobutrola dovodi do skraćivanja vremena relaksacije protona u tkivnoj tekućini.

Stabilnost kompleksa gadobutrola proučavana je *in vitro* u fiziološkim uvjetima (u prirodnom ljudskom serumu, pri pH 7,4 i 37 °C) u vremenskom razdoblju od 15 dana. Količine oslobođenih iona gadolinija iz gadobutrola bile su ispod granice kvantifikacije od 0,1 mol % ukupnog gadolinija, što pokazuje visoku kompleksnu stabilnost gadobutrola u ispitivanim uvjetima.

Klinička djelotvornost

U pivotalnom ispitivanju faze III za jetru prosječna osjetljivost za detekciju lezije i klasifikaciju suspektih malignih jetrenih lezija iznosila je 79 % u bolesnika koji su primili Gadovist kada je kombinirana magnetska rezonancija prije i nakon primjene kontrasta, dok je specifičnost iznosila 81 % (analiza na temelju bolesnika).

U pivotalnom ispitivanju faze III za bubrege prosječna osjetljivost za klasifikaciju malignih i benignih bubrežnih lezija iznosila je 91 % (analiza na temelju bolesnika) i 85% (analiza na temelju lezije). Prosječna specifičnost iznosila je 52 % u analizi na temelju bolesnika, a 82 % u analizi na temelju lezije.

Povećanje osjetljivosti u ispitivanju za jetru u bolesnika koji su primili Gadovist iznosilo je 33 % kada je kombinirana magnetska rezonancija prije i nakon primjene kontrasta, u odnosu na magnetsku rezonanciju prije primjene kontrasta (analiza na temelju bolesnika), a 18 % u ispitivanju za bubrege (analiza na temelju bolesnika kao i analiza na temelju lezija). Povećanje specifičnosti u ispitivanju za jetru iznosilo je 9 % kada je kombinirana magnetska rezonancija prije i nakon primjene kontrasta, u odnosu na magnetsku rezonanciju prije primjene kontrasta (analiza na temelju bolesnika), a nije bilo povećanja specifičnosti u ispitivanju za bubrege (analiza na temelju bolesnika kao i analiza na temelju lezija).

Svi rezultati predstavljaju srednju vrijednost rezultata dobivenih u ispitivanjima gdje je osoba koja očitava nalaz „zaslijepljena“ (eng. *blinded reader studies*).

U ispitivanju dizajniranom kao intra-individualna, križna usporedba, Gadovist se uspoređivao s gadoterat megluminom (oboje u dozi od 0,1 mmol/kg) u vizualizaciji cerebralnih neoplastičnih proširenih lezija u 132 bolesnika.

Primarni cilj ishoda bio je općenita preferenca medijana broja „zaslijepljenih“ osoba koje očitavaju nalaz u ispitivanju za Gadovist ili gadoterat meglumin. Superiornost lijeka Gadovist prikazana je p-vrijednošću 0,0004. Detaljno, prednost lijeku Gadovist dana je u 42 bolesnika (32 %) u usporedbi s općenitom prednosti za gadoterat meglumin u 16 bolesnika (12 %). U 74 bolesnika (56 %) nije dana prednost niti jednom primijenjenom kontrastnom sredstvu.

Za sekundarne varijable omjer lezija i moždanog tkiva bio je statistički značajno viši za Gadovist ($p < 0,0003$). Udio pojačanja bio je viši s lijekom Gadovist u usporedbi s gadoterat megluminom sa statistički značajnom razlikom za „zaslijepljene“ osobe koje očitavaju nalaz u ispitivanju ($p < 0,0003$). Omjer kontrasta i šuma, pokazao je višu srednju vrijednost nakon lijeka Gadovist (129) u usporedbi s gadoterat megluminom (98). Razlika nije bila statistički značajna.

U kliničkom ispitivanju dizajniranom kao intra-individualna, križna usporedba, gadobutrol u smanjenoj dozi od 0,075 mmol/kg uspoređivao se s gadoterat megluminom u njegovoj standardnoj dozi od 0,1 mmol/kg u oslikavanju središnjeg živčanog sustava (SŽS) magnetskom rezonancijom (MRI) pojačanom kontrastom u 141 bolesnika s poboljšanim lezijama SŽS-a u MRI pojačanom gadoterat megluminom. Primarne varijable uključivale su poboljšanje kontrasta lezija, morfologiju lezija i ocrtavanje granica lezija. Snimke su analizirane od strane 3 neovisne „zaslijepljene“ osobe koje očitavaju nalaz Ne-inferiornost prema gadoterat megluminu za stupanj poboljšanja u odnosu na oslikavanje bez kontrasta pokazana je za sve tri primarne varijable (zadržano je najmanje 80% učinka), prema prosječnom radiologu. Srednji broj lezija detektiran putem primjene gadobutrola (2,14) bio je sličan onom putem primjene gadoterata (2,06).

Pedijatrijska populacija

Provedena su dva ispitivanja pojedinačne doze faze I/III u 138 pedijatrijskih ispitanika u kojih je bilo planirano provođenje kontrastom pojačane magnetske rezonancije središnjeg živčanog sustava, jetre i bubrega, ili angiografije magnetskom rezonancijom pojačane kontrastom te u 44 ispitanika u dobi od 0 do <2 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu) u kojih je bilo planirano provođenje rutinske kontrastom pojačane magnetske rezonancije bilo kojeg dijela tijela. Dokazana je djelotvornost dijagnostičkog postupka i povećanje sigurnosti postavljanja dijagnoze za sve ispitane parametre u ovim ispitivanjima bez razlike između pojedinih pedijatrijskih dobnih skupina te u usporedbi s odraslima. Bolesnici u ovim ispitivanjima dobro su podnosili Gadovist, s jednakim sigurnosnim profilom gadobutrola kao u odraslih.

Klinička sigurnost:

Vrsta i učestalost nuspojava nakon primjene lijeka Gadovist u različitim indikacijama procijenjeni su u velikom međunarodnom prospektivnom neintervencijskom ispitivanju (GARDIAN). Sigurnosna populacija obuhvaćala je 23 708 bolesnika svih dobnih skupina, uključujući djecu ($n = 1142$; 4,8%) i starije osobe ($n = 4330$; 18,3% u dobi između 65 i <80 godina te $n = 526$; 2,2% u dobi od 80 godina i starijih). Srednja dob bila je 51,9 godina.

Dvjesto i dva bolesnika (0,9%) prijavilo je ukupno 251 štetni događaj, a 170 (0,7%) prijavilo je 215 događaja klasificiranih kao nuspojave, od kojih je većina (97,7%) bila blagog ili umjerenog intenziteta.

Najčešće dokumentirane nuspojave bile su mučnina (0,3%), povraćanje (0,1%) i omaglica (0,1%).

Postoci učestalosti nuspojava bili su 0,9% u žena i 0,6% u muškaraca. Nisu utvrđene razlike u postocima učestalosti nuspojava prema dozi gadobutrola. Četiri od 170 bolesnika s nuspojavama (0,02%) doživjeli su ozbiljan štetni događaj, a jedan je događaj (anafilaktički šok) doveo do smrtnog ishoda.

U pedijatrijskoj populaciji prijavljeni su štetni događaji kod 8 od 1142 (0,7%) djece. U šestoro djece ovi štetni događaji su klasificirani kao nuspojave (0,5%).

Oštećenje funkcije bubrega:

U prospektivnom farmakoepidemiološkom ispitivanju (GRIP) za procjenu potencijalnog rizika za razvoj NSF-a u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, 908 bolesnika s različitim stupnjem oštećenja funkcije bubrega primilo je lijek Gadovist u standardnoj odobrenoj dozi za CE-MRI.

Svi bolesnici, uključujući 234 bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR < 30$ ml / min /

1,73 m²), koji nisu primali drugo kontrastno sredstvo na bazi gadolinija, praćeni su tijekom dvije godine za znakove i simptome NSF-a. Nijedan bolesnik uključen u ispitivanje nije razvio NSF.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene gadobutrol se brzo raspoređuje u ekstracelularni prostor. Vezanje na proteine plazme je zanemarivo. Farmakokinetika gadobutrola u ljudi je proporcionalna dozi. Nakon doza do 0,4 mmol gadobutrola/kg tjelesne težine (TT), razina u plazmi smanjuje se bifazično. Kod doze od 0,1 mmol/kg TT, prosječna vrijednost od 0,59 mmol gadobutrola/l plazme izmjerena je 2 minute nakon injekcije i 0,3 mmol gadobutrola/l plazme 60 minuta nakon injekcije.

Biotransformacija

Metaboliti nisu detektirani ni u plazmi ni u mokraći.

Eliminacija

Više od 50% primijenjene doze eliminira se putem mokraće unutar dva sata i više od 90% unutar 12 sati sa srednjom vrijednosti terminalnog poluvremena od 1,8 sati (1,3-2,1 sati), što odgovara stupnju eliminacije bubrezima. Kod primijenjene doze od 0,1 mmol gadobutrola/kg TT prosječno se izluči $100,3 \pm 2,6\%$ doze unutar 72 sata od primjene. U zdravih osoba bubrežni klirens gadobutrola iznosi 1,1 do 1,7 ml min⁻¹kg⁻¹ i zbog toga se može usporediti s renalnim klirensom inulina, što ukazuje na činjenicu da se gadobutrol eliminira primarno putem glomerularne filtracije. Manje od 0,1% doze eliminira se putem stolice.

Značajke u posebnih populacija bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika gadobutrola je slična u pedijatrijskoj populaciji u dobi <18 godina i u odraslih (vidjeti dio 4.2).

Provedena su dva ispitivanja pojedinačne doze faze I/III u pedijatrijskih bolesnika <18 godina. Farmakokinetika je bila ocijenjena u 130 bolesnika u dobi od 2 do <18 godina te u 43 pedijatrijska bolesnika <2 godine (uključujući novorođenčad rođenu u terminu).

Pokazano je da je farmakokinetički (PK) profil gadobutrola u djece svih uzrasta sličan onome kod odraslih što rezultira u sličnim vrijednostima površine ispod krivulje (AUC), plazmatskog klirensa normaliziranog prema tjelesnoj težini (CL_{tot}) te volumena distribucije (V_{ss}), a također i poluvremena eliminacije i brzine izlučivanja.

Otprilike 99% doze (medijan) izlučilo se urinom unutar 6 sati (ovaj podatak je izračunat iz dobne skupine od 2 do <18 godina).

Starija populacija (u dobi od 65 godina i više)

Zbog fizioloških promjena u funkciji bubrega s dobi, kod starijih zdravih dobrovoljaca (u dobi od 65 godina i više) sistemska izloženost se povećala za otprilike 33 % (muškarci) i 54 % (žene), a terminalno poluvrijeme za otprilike 33 % (muškarci) i 58 % (žene). Plazmatski klirens je smanjen za otprilike 25 % (muškarci) odnosno 35 % (žene). Izlučivanje primijenjene doze urinom bilo je potpuno nakon 24 h u svih dobrovoljaca i nije bilo razlike između starijih i zdravih dobrovoljaca koji nisu u starijoj skupini.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, poluvrijeme eliminacije gadobutrola iz seruma produljeno je zbog smanjene glomerularne filtracije. Srednja vrijednost terminalnog poluvremena produljena je na 5,8 sati kod bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min), te na 17,6 sati kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min). Srednji serumski klirens smanjen je na 0,49 ml/min/kg kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min), te na 0,16 ml/min/kg kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na dijalizi ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min). Izlučivanje urinom kod bolesnika s blagim ili

umjerenim oštećenjem funkcije bubrega bilo je potpuno unutar 72 sata. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega oko 80% primijenjene doze izlučilo se urinom unutar 5 dana (također vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). U bolesnika koji trebaju dijalizu, gadobutrol se gotovo potpuno izlučio iz seruma nakon treće dijalize.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ponavljana intravenska primjena u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti uzrokovala je zastoj embrionalnoga razvoja u štakora i zečeva, te povećanu smrtnost embrija štakora, zečeva i majmuna u slučaju davanja doza koje su bile 8 do 16 puta (na temelju površine tijela) ili 25 do 50 puta (na temelju tjelesne težine) iznad dijagnostičkih doza za ljude. Nije poznato mogu li se ti učinci pojaviti i u slučaju primjene samo jedne doze.

Ispitivanja pojedinačne i ponovljene doze u novorođenih i mladih štakora nisu pokazala rezultate koji bi upućivali na specifični rizik za primjenu u djece svih uzrasta uključujući novorođenčad rođenu u terminu te dojenčad.

Radioaktivno obilježen gadobutrol primijenjen intravenski ženkama štakora koje su dojile prešao je kroz mlijeko do novorođenčadi štakora u količini manjoj od 0,1% primijenjene doze.

U štakora, apsorpcija nakon oralne primjene bila je vrlo mala u količinama do oko 5% na temelju frakcije doze izlučene u urin.

U nekliničkim ispitivanjima kardiovaskularne sigurnosne farmakologije, ovisno o primijenjenoj dozi, uočeno je prolazno povišenje krvnog tlaka i kontraktilnosti miokarda. Ti učinci nisu uočeni u ljudi.

Ispitivanja utjecaja na okoliš pokazala su da prisutnost i mobilnost kontrastnih sredstava na bazi gadolinija imaju potencijal za distribuciju u površinske vode te moguće u podzemne vode.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev kalcijev butrol
trometamol
kloridna kiselina 1N (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine (napunjena štrcaljka)
3 godine (uložak)

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja spremnika:

Sva otopina za injekciju koja nije primijenjena prilikom jedne pretrage mora se baciti. Dokazana kemijska, fizikalna i mikrobiološka stabilnost u primjeni je 24 sata ako se čuva na temperaturi od 20-

25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se odmah ne primijeni, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene štrcaljke:

Jedna napunjena štrcaljka od 10 ml (staklo tip I) s čepom klipa (klorobutil elastomer) i zatvaračem vrha (klorobutil elastomer) sadrži 5 ml, 7,5 ml, 10 ml otopine za injekciju.

Jedna napunjena štrcaljka od 17 ml (staklo tip I) s čepom klipa (klorobutil elastomer) i zatvaračem vrha (klorobutil elastomer) sadrži 15 ml otopine za injekciju.

Jedna napunjena štrcaljka od 20 ml (staklo tip I) s čepom klipa (klorobutil elastomer) i zatvaračem vrha (klorobutil elastomer) sadrži 20 ml otopine za injekciju.

Plastične štrcaljke:

Jedna napunjena štrcaljka od 10 ml (cikloolefinski polimer) s čepom klipa (silikoniziran brombutil) i zatvaračem na vrhu (termoplastični elastomer) sadrži 5 ml, 7,5ml, 10 ml otopine za injekciju.

Jedna napunjena štrcaljka od 20 ml (cikloolefinski polimer) s čepom klipa (silikoniziran brombutil) i zatvaračem na vrhu (termoplastični elastomer) sadrži 15 ml, 20 ml otopine za injekciju.

Uložak:

Jedan uložak od 65 ml (cikloolefinski polimer) s čepom klipa (poliizopren, tip I, silikoniziran s silikonskim uljem), zatvaračem vrha (klorobutil guma), čvrstom jezgrom (polikarbonat), sigurnosnim zatvaračem (polipropilen) i navrtanj (polikarbonat) sadrži 15, 20 ili 30 ml otopine za injekciju.

Veličine pakiranja od:

1 i 5 napunjenih štrcaljki

1 i 5 uložaka

Bolničko pakiranje:

5 napunjenih štrcaljki s 5, 7,5, 10, 15, 20 ml otopine za injekciju

5 napunjenih uložaka s 15, 20, 30 ml otopine za injekciju

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopinu koja nije upotrijebljena u jednom pregledu treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Naljepnica za praćenje mora se odlijepiti sa štrcaljki/uložaka te pričvrstiti na karton bolesnika kako bi se moglo točno pratiti koje je kontrastno sredstvo koje sadrži gadolinij primijenjeno. Također treba zabilježiti i primijenjenu dozu. Ako se koriste elektronički kartoni bolesnika, u karton bolesnika mora se upisati naziv lijeka, broj serije i doza.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o.
Radnička cesta 80
Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-860656850

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

16.10.2014./13.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.07.2025.