

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Memovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 604,72 mg gadobutrola (kar ustreza 1,0 mmol gadobutrola, ki vsebuje 157,25 mg gadolinija).

Ena napolnjena injekcijska brizga s 5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 3023,6 mg gadobutrola.

Ena napolnjena injekcijska brizga s 7,5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 4535,4 mg gadobutrola.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 10 ml raztopine za injiciranje vsebuje 6047,2 mg gadobutrola.

Ena napolnjena injekcijska brizga s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 9070,8 mg gadobutrola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,00056 mmol (kar ustreza 0,013 mg) natrija (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

bistra, brezbarvna do blede rumena tekočina

Fizikalne in kemične lastnosti

Osmolalnost pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoznost pri 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za diagnostične namene. Kontrastno sredstvo Memovist se pri odraslih in otrocih vseh starosti (tudi pri donošenih novorojenčkih) uporablja za:

- povečanje kontrasta pri magnetnoresonančnem slikanju lobanje in hrbtenice (MRI - *magnetic resonance imaging*),
- povečanje kontrasta pri magnetnoresonančnem slikanju jeter in ledvic pri bolnikih, pri katerih obstaja sum ali dokaz za žariščne lezije in za opredelitev teh lezij kot benigne ali maligne,
- povečanje kontrasta pri magnetnoresonančni angiografiji (CE-MRA - *contrast enhancement in magnetic resonance angiography*).

Kontrastno sredstvo Memovist se lahko uporablja tudi za magnetnoresonančno slikanje patoloških sprememb v celem telesu.

Kontrastno sredstvo pospeši prikaz nenormalnih struktur ali lezij in pomaga pri razlikovanju med zdravim in bolezensko spremenjenim tkivom.

Kontrastno sredstvo Memovist se sme uporabljati le, ko so diagnostični podatki ključni in jih ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem brez uporabe kontrastnega sredstva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kontrastno sredstvo Memovist sme dajati samo zdravstveno osebje z izkušnjami na področju klinične uporabe magnetnoresonančnega slikanja.

Način uporabe

Kontrastno sredstvo je samo za intravensko uporabo.

Potrebni odmerek se daje intravensko v obliki bolusne injekcije. Kontrastno magnetnoresonančno slikanje se lahko začne takoj zatem (kmalu po injiciranju, odvisno od uporabljenega zaporedja pulzov in poteka preiskave).

Med magnetnoresonančno angiografijo je povečanje signala optimalno med prvim preходом kontrastnega sredstva skozi arterije, pri slikanju osrednjega živčevja pa v obdobju približno 15 minut po injiciranju kontrastnega sredstva Memovist (čas je odvisen od vrste lezije/tkiva).

T1 - poudarjena slikovna zaporedja so zlasti primerna za kontrastne preiskave

Če je mogoče, naj bolnik med intravensko aplikacijo kontrastnega sredstva leži. Po injiciranju je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut, ker so izkušnje pokazale, da se večina neželenih učinkov pojavi v tem času (glejte poglavje 4.4).

Navodila za uporabo

To kontrastno sredstvo je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Kontrastno sredstvo je treba pred uporabo vizualno pregledati.

Če je kontrastno sredstvo Memovist močno obarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz pakiranja in pripravite za uporabo tik pred apliciranjem. Zaščitni pokrov za iglo odstranite z napolnjene injekcijske brizge tik pred uporabo.

Odmerjanje

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno povečanje kontrasta za diagnostične namene. Odmerek se izračuna na podlagi telesne mase bolnika in ne sme preseči priporočenega odmerka na kilogram telesne mase, kar je podrobneje opisano v tem poglavju.

Odrasli

Slikanje osrednjega živčevja

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kg telesne mase (mmol/kg telesne mase). To ustreza 0,1 ml/kg telesne mase za 1,0 M raztopino.

Če kljub neznačilnemu izvidu magnetnoresonančnega slikanja obstaja močan klinični sum na lezijo ali kadar bi bolj natančni podatki lahko vplivali na zdravljenje, se lahko v 30 minutah po prvi aplikaciji injicira dodatnih 0,2 ml/kg telesne mase.

Najmanjši odmerek, ki se ga lahko uporabi za slikanje osrednjega živčevja, je 0,075 mmol gadobutrola na kg telesne mase (kar ustreza 0,075 ml kontrastnega sredstva Memovist na kg telesne mase) (glejte poglavje 5.1).

Magnetnoresonančno slikanje celega telesa (razen magnetnoresonančne angiografije)

Običajno za klinično uporabo zadostuje 0,1 ml kontrastnega sredstva Memovist na kg telesne mase.

Povečanje kontrasta pri magnetnoresonančni angiografiji

Slikanje 1 vidnega polja: 7,5 ml za bolnike s telesno maso pod 75 kg; 10 ml za bolnike s telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,1 – 0,15 mmol/kg telesne mase).

Slikanje > 1 vidnega polja: 15 ml za bolnike s telesno maso pod 75 kg; 20 ml za bolnike s telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,2 – 0,3 mmol/kg telesne mase).

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Kontrastno sredstvo Memovist se lahko uporablja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) in pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceni koristi in tveganj in če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem brez uporabe kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4). Če se kontrastno sredstvo Memovist mora uporabiti, odmerek ne sme preseči 0,1 mmol/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi se odmerjanja kontrastnega sredstva Memovist ne sme ponavljati, razen če je presledek med injekcijama vsaj 7 dni.

Pediatrična populacija

Za otroke vseh starosti (tudi za donošene novorojenčke) je za vse indikacije priporočeni odmerek 0,1 mmol gadobutrola na kg telesne mase (kar ustreza 0,1 ml kontrastnega sredstva Memovist na kg telesne mase) (glejte poglavje 4.1).

Novorojenčki do 4. tedna starosti in dojenčki do 1. leta starosti

Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri novorojenčkih do 4. tedna starosti in dojenčkih do 1. leta starosti se lahko kontrastno sredstvo Memovist pri teh bolnikih uporablja le po skrbni presoji, v odmerku, ki ni večji od 0,1 mmol/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi se odmerjanja kontrastnega sredstva Memovist ne sme ponavljati, razen če je presledek med odmerkoma vsaj 7 dni.

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri injiciranju kontrastnega sredstva Memovist v manjše vene se lahko pojavijo neželeni učinki, kot npr. pordelost in otekanje.

Pri uporabi kontrastnega sredstva Memovist je potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe za magnetnoresonančno slikanje. Izključiti je treba predvsem morebitno prisotnost feromagnetnih vsadkov.

Preobčutljivostne reakcije

Kot druga intravenska kontrastna sredstva je lahko kontrastno sredstvo Memovist povezano s pojavom anafilaktoidnih/preobčutljivostnih ali drugih idiosinkratičnih reakcij, z značilnimi manifestacijami na srcu in ožilju, dihalih ali koži, in vključujejo hude reakcije, tudi šok. Običajno so pri bolnikih s srčnožilno boleznijo izidi hudih preobčutljivostnih reakcij bolj resni ali celo smrtni.

Tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij je lahko večje v naslednjih primerih:

- predhodna reakcija na kontrastno sredstvo,
- bronhialna astma v anamnezi,
- alergijska bolezen v anamnezi.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam, je treba sprejeti odločitev o uporabi kontrastnega sredstva Memovist po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristmi.

Večina teh reakcij se pojavi v pol ure po aplikaciji kontrastnega sredstva, zato je po zaključku preiskave priporočljivo opazovati bolnika.

Na voljo morajo biti zdravila in oprema za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij in nujno medicinsko pomoč (glejte poglavje 4.2).

Pozne reakcije (po več urah ali dneh) so opazili redko (glejte poglavje 4.8).

Ledvična okvara

Pred uporabo kontrastnega sredstva Memovist je priporočljivo pri vseh bolnikih preveriti delovanje ledvic z laboratorijskimi preiskavami.

Pri bolnikih s hudo akutno ali hudo kronično ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) so poročali o nefrogeni sistemski fibrozi (NSF), povezani z uporabo nekaterih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij. Bolniki, ki imajo presajena jetra, so še posebej izpostavljeni tveganju, saj je pojavnost akutne ledvične odpovedi v tej skupini velika.

Ker obstaja možnost pojava NSF zaradi kontrastnega sredstva Memovist, se ga lahko uporablja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceni koristi in tveganj in če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem brez uporabe kontrastnega sredstva.

Hemodializa neposredno po uporabi kontrastnega sredstva Memovist je morda koristna za odstranjevanje kontrastnega sredstva Memovist iz telesa. Ni dokazov, ki bi podprli uvedbo hemodialize za preprečevanje ali zdravljenje NSF pri bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo.

Novorojenčki in dojenčki

Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri novorojenčkih do 4. tedna starosti in dojenčkih do 1. leta starosti se lahko kontrastno sredstvo Memovist pri teh bolnikih uporablja le po skrbni presoji.

Starejši bolniki

Ker je lahko pri starejših bolnikih ledvični očistek gadobutrola zmanjšan, je še posebej pomembno, da se pri bolnikih, starejših od 65 let, preveri delovanje ledvic.

Konvulzije

Kot pri vseh kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, je treba biti posebno previden pri bolnikih z nizkim pragom za konvulzije.

Pomožne snovi

To kontrastno sredstvo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek (na podlagi povprečne količine, ki se daje osebi, ki tehta 70 kg), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi gadobutrola pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri večkratnih velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Kontrastnega sredstva Memovist se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zaradi kliničnega stanja nosečnice uporaba gadobutrola potrebna.

Dojenje

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, se izločajo v materino mleko v zelo majhnih količinah (glejte poglavje 5.3). Pri uporabi kliničnih odmerkov se zaradi majhne količine, ki se izloči v mleku ter majhne absorpcije iz prebavil, ne pričakuje učinkov na dojenčka. Mati, ki doji, se mora o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja za 24 ur po uporabi kontrastnega sredstva Memovist posvetovati z zdravnikom.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Varnostni profil kontrastnega sredstva Memovist temelji na podatkih pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz spremljanj v obdobju trženja pri več kot 6.300 bolnikih.

Najpogosteje so pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Memovist opazili neželene učinke ($\geq 0,5\%$) kot so glavobol, navzea in vrtoglavica.

Najbolj resni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Memovist, so zastoj srca in hude anafilaktoidne reakcije (vključno z zastojem dihanja in anafilaktičnim šokom).

Pozne anafilaktoidne reakcije (po več urah ali dneh) so redko opazili (glejte poglavje 4.4).

Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri uporabi kontrastnega sredstva Memovist so navedeni v spodnji preglednici. Razvrščeni so po organskih sistemih (MedDRA). Za opis določenega učinka ter njegovih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so navedeni glede na njihovo pogostnost.

Pogostnost je navedena kot sledi: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). Neželeni učinki, ki so jih zabeležili samo v obdobju trženja in za katere pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti, so navedeni v stolpcu »neznana«.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neženi učinki o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Memovist

	Pogostnost			
Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost/ anafilaktoidna reakcija*# (npr. anafilaktični šok*§, kardiovaskularni kolaps*§, zastoj dihanja*§, pljučni edem*§.		

Organski sistem	Pogostnost			
	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
		bronhospazem [§] , cianoza [§] , otekanje ust in žrela* [§] , edem grla [§] , hipotenzija*, povišan krvni tlak [§] , bolečine v prsnem košu [§] , urtikarija, edem obraza, angioedem [§] , konjunktivitis [§] , edem vek, zardevanje, hiperhidroza [§] , kašelj [§] , kihanje [§] , pekoč občutek [§] , bledica [§])		
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavlava, disgevizija, parestezija	izguba zavesti*, konvulzije, parozmija	
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije	zastoj srca*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje	suha usta	
Bolezni kože in podkožja		eritem, pruritus (tudi pruritus po celem telesu), izpuščaj (tudi makularen, papularen, srbeč izpuščaj po celem telesu)		nefrogena sistemska fibroza (NSF)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		reakcije na mestu injiciranja ⁰ , občutek vročine	slabo počutje, občutek mraza	

* poročali so o življenjsko ogrožajočih in/ali smrtnih izidih teh neželenih učinkov

pogostnost ugotovljena v kliničnih preskušanjih ni bila pri nobenem od posameznih simptomov neželenih učinkov navedenih kot preobčutljivostna/anafilaktoidna reakcija večja kot redka (razen za urtikarijo)

- § preobčutljivost /anafilaktoidne reakcije, ki so jih opazili samo v obdobju trženja (pogostnost neznana)
- 0 reakcije na mestu injiciranja (različne vrste) vključujejo naslednje reakcije: ektravazacija na mestu injiciranja, pekoč občutek na mestu injiciranja, mraženje na mestu injiciranja, občutek toplote na mestu injiciranja, eritem ali izpuščaj na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, hematom na mestu injiciranja

Preobčutljivostne reakcije so pogostejše pri bolnikih, nagnjenih k alergijam, kot pri drugih.

Po uporabi kontrastnega sredstva Memovist so poročali o posameznih primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi kontrastnega sredstva Memovist so opazili spremembe v parametrih ledvičnega delovanja vključno s povečanjem kreatinina v serumu.

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkov dveh študij I/III. faze z uporabo enkratnega odmerka pri 138 preiskovancih, starih od 2–17 let, in 44 preiskovancih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 5.1), je pričakovati da so pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih vseh starosti (tudi pri donošenih novorojenčkih) v skladu s profilom neželenih učinkov pri odraslih. To je bilo potrjeno v študiji IV. faze, v katero je bilo vključenih več kot 1.100 pediatričnih bolnikov, in med spremljanjem v obdobju trženja zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni dnevni odmerek, ki je bil preizkušen pri ljudeh, je 1,5 mmol gadobutrola/kg telesne mase. Pri klinični uporabi doslej niso poročali o znakih intoksikacije zaradi prevelikega odmerjanja.

V primeru nenamerne prevelikega odmerjanja se kot previdnostna ukrepa priporočata kardiovaskularni nadzor (tudi z elektrokardiogramom) in spremljanje delovanja ledvic.

Pri prevelikem odmerjanju pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic, se lahko kontrastno sredstvo Memovist odstrani iz telesa s hemodializo. Po treh hemodializah se iz telesa odstrani približno 98 % učinkovine. Vendar ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paramagnetna kontrastna sredstva, oznaka ATC: V08CA09

Mehanizem delovanja

Povečanje kontrasta povzroči gadobutrol, neionski kompleks, sestavljen iz gadolinija (III) in makrocikličnega liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan-trioctetne kisline (butrola).

Farmakodinamični učinki

Relaksivnost gadobutrola, izračunana *in vitro* v humani krvi/plazmi v fizioloških pogojih in klinično pomembnih jakostih polja (1,5 in 3,0 T), je v območju 3,47–4,97 l/mmol/s.

Pri uporabi kliničnih odmerkov se zaradi izrazite relaksivnosti gadobutrola skrajšajo relaksacijski časi protonov vode v tkivu.

Stabilnost kompleksov gadobutrola so preučevali *in vitro* v fizioloških pogojih (v naravnem humanem serumu, pri pH 7,4 in 37 °C) v obdobju 15 dni. Količine sproščenih gadolinijevih ionov iz gadobutrola so bile pod pragom zaznavanja 0,1 mol % celokupnega gadolinija, kar kaže na visoko stabilnost kompleksov gadobutrola v testnih pogojih.

Klinična učinkovitost

Pri kombiniranem pred- in pokontrastnem magnetnoresonančnem slikanju pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Memovist, je bila v ključni študiji III. faze na jetrih povprečna občutljivost za odkrivanje lezij in opredelitev jetrnih lezij, pri katerih so sumili, da so maligne, 79 %, specifičnost pa 81 % (analiza glede na število bolnikov).

V ključni študiji III. faze na ledvicah je bila pri razvrstitvi malignih in benignih ledvičnih lezij povprečna občutljivost 91 % (analiza glede na število bolnikov) in 85 % (analiza glede na število lezij). Povprečna specifičnost je bila pri analizi glede na število bolnikov 52 %, pri analizi glede na število lezij pa 82 %.

Povečanje občutljivosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega magnetnoresonančnega slikanja je bila pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Memovist, 33 % v študiji na jetrih (analiza glede na število bolnikov) in 18 % v študiji na ledvicah (analiza glede na število bolnikov in analiza glede na število lezij). Povečanje specifičnosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega slikanja z magnetno resonanco je bila 9 % v študiji na jetrih (analiza glede na število bolnikov), v študiji na ledvicah pa povečanja ni bilo (analiza glede na število bolnikov in analiza glede na število lezij).

Vsi izvidi so povprečni, pridobljeni v slepih študijah.

V študiji intraindividualne navzkrižne primerjave, so kontrastno sredstvo Memovist primerjali z gadoterat megluminom (oba v odmerkih 0,1 mmol/kg) za prikaz neoplastičnih sprememb v možganih pri 132 bolnikih.

Primarni opazovani dogodek je bil splošna dovzetnost za kontrastno sredstvo Memovist ali gadoterat meglumin pri srednjem odčitavanju na slepo. Superiornost kontrastnega sredstva Memovist je bila prikazana z vrednostjo $p = 0,0004$. Podrobneje, je bila dovzetnost za kontrastno sredstvo Memovist pri 42 bolnikih (32 %) v primerjavi s splošno dovzetnostjo za gadoterat meglumin pri 16 bolnikih (12 %). 74 bolnikov (56 %) ni bilo dovzetnih niti za eno niti za drugo kontrastno sredstvo.

Sekundarna spremenljivka razmerja lezije - možgani, je bila statistično značilno večja za kontrastno sredstvo Memovist ($p < 0,0003$). Odstotek povečanja kontrasta je bil večji po kontrastnem sredstvu

Memovist v primerjavi z gadoterat megluminom, razlika je bila statistično značilna pri odčitavanju na slepo ($p < 0,0003$).

Razmerje kontrast - šum ni pokazalo statistično pomembne razlike med kontrastnim sredstvom Memovist (129) v primerjavi z gadoterat megluminom (98).

V študiji, ki je bila zasnovana kot intraindividualna navzkrižna primerjava, so gadobutrol v zmanjšanem odmerku 0,075 mmol/kg, primerjali z gadoterat megluminom v standardnem odmerku 0,1 mmol/kg za magnetnoresonančno slikanje osrednjega živčevja s kontrastnim sredstvom pri 141 bolnikih, ki so imeli pri magnetnoresonančnem slikanju z uporabo gadoterat meglumina poudarjene lezije v osrednjem živčevju. Primarne spremenljivke so vključevale povečanje kontrastne ločljivosti lezije, morfologijo lezije in razmejitev lezije. Slike so analizirali trije odčitovalci za slepi neodvisni pregled. Na osnovi povprečnih odčitkov je bila pri vseh treh primarnih spremenljivkah dokazana neinferiornost (vsaj 80 % ohranjenega učinka) gadobutrola v primerjavi z gadoterat megluminom glede stopnje izboljšanja opazovane spremenljivke v primerjavi z magnetnoresonančnim slikanjem brez uporabe kontrastnega sredstva. Povprečni števili lezij, odkritih z gadobutrolom (2,14) in gadoteratom (2,06), sta bili podobni.

Pediatrična populacija

Pri 138 preiskovancih, ki so bili določeni za magnetnoresonančno slikanje osrednjega živčevja, jeter in ledvic ali za magnetnoresonančno angiografijo, in 44 preiskovancih, mlajših od 2 let (tudi pri donošenih novorojenčkih), ki so bili določeni za rutinsko magnetnoresonančno slikanje katerega koli dela telesa, sta bili izvedeni dve študiji I/III. faze z uporabo enkratnega odmerka. Diagnostična učinkovitost in povečana zanesljivost diagnostične metode sta bili dokazani za vse parametre, ki so jih ocenjevali v študijah. Med pediatričnimi starostnimi skupinami ni bilo razlik, prav tako pa jih ni bilo v primerjavi z odraslimi. V teh dveh študijah so kontrastno sredstvo Memovist dobro prenašali, varnostni profil gadobutrola je bil enak kot pri odraslih.

Klinična varnost

Vrsta in pogostnost neželenih učinkov po uporabi kontrastnega sredstva Gadovist pri različnih indikacijah sta bili ocenjeni v velikem mednarodnem prospektivnem neintervencijskem preskušanju (GARDIAN). V preskušanje je bilo vključenih 23.708 bolnikov vseh starostnih skupin, vključno z otroki ($n = 1.142$; 4,8 %) in starostniki ($n = 4.330$; 18,3 % v starosti od 65 in < 80 let in $n = 526$; 2,2 % ≥ 80 let). Mediana starost je bila 51,9 let.

202 bolnikov (0,9 %) je poročalo o skupno 251 neželenih dogodkih, in 170 bolnikov (0,7 %) je poročalo o 215 dogodkih, ki so bili opredeljeni kot neželeni učinki kontrastnega sredstva. Večina od njih (97,7 %) so bili blagi do zmerni.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki so bili navzea (0,3 %), bruhanje (0,1 %) in omotica (0,1 %). Pogostnost neželenih učinkov je bila pri ženskah 0,9 % in pri moških 0,6 %. Pogostnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerki gadobutrola. Pri štirih od 170 bolnikov z neželenimi učinki (0,02 %) so se pojavili resni neželeni učinki; en neželeni učinek (anafilaktični šok) je privedel do smrti.

Pri pediatrični populaciji so o neželenih učinkih poročali pri 8 od 1.142 (0,7 %) otrok. Pri šestih otrocih so bili ti neželeni učinki opredeljeni kot neželeni učinki kontrastnega sredstva (0,5 %).

Ledvična okvara

V prospektivni farmakoepidemiološki študiji (GRIP) za oceno potencialnega tveganja za razvoj nefrogene sistemske fibroze (NSF) pri bolnikih z ledvično okvaro je 908 bolnikov z različno stopnjo ledvične okvare prejelo pri magnetnoresonančnem slikanju standardni odobreni odmerek kontrastnega sredstva Gadovist.

Vse bolnike, vključno 234 bolnikov s hudo ledvično okvaro ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), ki niso prejeli nobenega drugega kontrastnega sredstva, ki vsebuje gadolinij, so spremljali dve leti glede znakov in simptomov NSF. Pri nobenem bolniku, ki je bil vključen v študijo, se ni razvila NSF.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se gadobutrol hitro razporedi v zunajcelični prostor. Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Farmakokinetika gadobutrola pri ljudeh je bila sorazmerna odmerku. Pri odmerkih do 0,4 mmol gadobutrola na kg telesne mase, se plazemske koncentracije zmanjšajo v dveh fazah. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg telesne mase so 2 minuti po injiciranju izmerili povprečno 0,59 mmol gadobutrola/l plazme, 60 minut po injiciranju pa 0,3 mmol gadobutrola/l plazme.

Biotransformacija

V plazmi ali seču niso odkrili presnovkov.

Izločanje

V dveh urah se več kot 50 %, v 12 urah pa več kot 90 % uporabljenega odmerka izloči s sečem s srednjim končnim razpolovnim časom 1,8 ur (1,3–2,1 ure), kar ustreza hitrosti izločanja skozi ledvice. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg telesne mase se je 72 ur po uporabi izločilo povprečno $100,3 \pm 2,6$ % odmerka. Pri zdravih osebah je ledvični očistek gadobutrola 1,1 do 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, torej je primerljiv ledvičnemu očistku inulina, kar kaže, da se gadobutrol izloča predvsem z glomerularno filtracijo. Manj kot 0,1 % odmerka se izloči z blatom.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetika gadobutrola pri pediatrični populaciji, mlajših od 18 let, in pri odraslih je podobna (glejte poglavje 4.2).

Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, sta bili izvedeni dve študiji I/III. faze z uporabo enkratnega odmerka.

Farmakokinetiko so ocenili pri 130 pediatričnih bolnikih, starejših od 2 let in mlajših od 18 let, in pri 43 pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let (tudi pri donošenih novorojenčkih).

Pokazalo se je, da je farmakokinetični profil gadobutrola pri otrocih vseh starosti podoben farmakokinetičnemu profilu gadobutrola pri odraslih, t.j. podobne vrednosti površine pod krivuljo (AUC), s telesno maso normaliziranega plazemskega očistka (CL_{tot}) in volumna porazdelitve (V_{ss}), kot tudi razpolovnega časa izločanja in hitrosti izločanja. Približno 99 % (mediana vrednost) odmerka se je izločilo s sečem v 6 urah (ta podatek je bil pridobljen pri bolnikih, starih od 2 do < 18 let).

Starejši (stari 65 let in več)

Zaradi s starostjo povezanih fizioloških sprememb v delovanju ledvic, se je sistemska izpostavljenost pri starejših zdravih prostovoljcih (65 let in več) povečala za približno 33 % (moški) in 54 % (ženske) in končni razpolovni čas za približno 33 % (moški) in 58 % (ženske). Plazemski očistek se je zmanjšal za približno 25 % (moški) oziroma 35 % (ženske). Apliciran odmerek se je v celoti izločil v seču v 24 urah pri vseh prostovoljcih, med starejšimi in mlajšimi zdravimi prostovoljci ni bilo razlik.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro, se je serumski razpolovni čas gadobutrola podaljšal zaradi zmanjšane glomerulne filtracije. Povprečni končni razpolovni čas se je podaljšal do 5,8 ur pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro ($80 > CL_{cr} > 30$ ml/min) in dodatno podaljšal do 17,6 ur pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki niso bili na dializi ($CL_{cr} < 30$ ml/min). Povprečni serumski očistek se je zmanjšal do 0,49 ml/min/kg pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ($80 > CL_{cr} > 30$ ml/min) in do 0,16 ml/min/kg pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki niso bili na dializi ($CL_{cr} < 30$ ml/min). Odmerek se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro izločil v 72 urah. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro se je vsaj 80 % apliciranega odmerka izločilo v seču v 5 dneh (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.4).

Pri bolnikih na dializi, se je gadobutrol skoraj v celoti izločil iz seruma po treh dializah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja je ponavljajoča intravenska uporaba povzročila zaostajanje razvoja zarodkov pri podganah in kuncih in večjo smrtnost zarodkov pri podganah, kuncih in opicah pri odmerkih 8- do 16-krat (glede na telesno površino) ali 25- do 50-krat (glede na telesno maso) večjih od diagnostičnih odmerkov pri ljudeh. Ni znano, ali posamezen odmerek lahko povzroči te učinke.

Izsledki študije toksičnosti po enkratnem in večkratnem odmerjanju pri novorojenih in mladih podganah niso pokazale posebnega tveganja pri uporabi pri otrocih vseh starosti, tudi pri donošenih novorojenčkih in dojenčkih.

Radioaktivno označen gadobutrol, ki so ga intravensko aplicirali doječim podganam se je z mlekom prenesel na novorojenčke v manj kot 0,1 % apliciranega odmerka.

Pri podganah, je bila absorpcija po peroralnem odmerku zelo majhna, približno 5 % glede na delež odmerka, ki se je izločil s sečem.

V predkliničnih farmakoloških študijah varnosti za srce in ožilje so odvisno od apliciranega odmerka opazili prehodno povišanje krvnega tlaka in krčenje srčne mišice. Ta učinek niso opazili pri ljudeh.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kalkobutrol
trometamol
klorovodikova kislina 1 N (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti kontrastnega sredstva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika

Raztopino za injiciranje, ki je ne porabite pri eni preiskavi, je treba zavreči. Dokazano je bilo, da je raztopina pri temperaturi od 20 °C - 25 °C kemijsko, fizikalno in mikrobiološko stabilna 24 ur. Z mikrobiološkega vidika je treba kontrastno sredstvo uporabiti takoj. Če se kontrastno sredstvo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje kontrastnega sredstva niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju kontrastnega sredstva glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z vsajenim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničasto zaporko (klorobutilni elastomer) vsebuje 5 ml, 7,5 ml, 10 ml raztopine za injiciranje.

Ena 17-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo tipa I) z vsajenim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničasto zaporko (klorobutilni elastomer) vsebuje 15 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja

1 in 5 napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s kontrastnim sredstvom

Kontrastno sredstvo, ki ga pri preiskavi ne porabite, je treba zavreči.

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nalepko za sledljivost, ki je na napolnjenih injekcijskih brizgah, prilepite v bolnikovo kartoteko, da je uporaba kontrastnega sredstva z gadolinijem natančno zabeležena. Zabeležiti je treba tudi uporabljen odmerek. Če so v uporabi elektronske kartoteke za bolnike, je treba v bolnikovo kartoteko vnesti ime kontrastnega sredstva, številko serije in uporabljeni odmerek.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.

Bravničarjeva 13

1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02635/009-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 9. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 8. 2022