POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

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 vsebuje 3023,6 mg gadobutrola.
Ena napolnjena injekcijska brizga s 7,5 ml raztopine vsebuje 4535,4 mg gadobutrola.
Ena napolnjena injekcijska brizga z 10 ml raztopine vsebuje 6047,2 mg gadobutrola.
Ena napolnjena injekcijska brizga s 15 ml raztopine vsebuje 9070,8 mg gadobutrola.
Ena napolnjena injekcijska brizga z 20 ml raztopine vsebuje 12094,4 mg gadobutrola.

En vložek s 15 ml raztopine vsebuje 9070,8 mg gadobutrola.
En vložek z 20 ml raztopine vsebuje 12094,4 mg gadobutrola.
En vložek s 30 ml raztopine vsebuje 18141,6 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/vložku

bistra, brezbarvna do bledo rumena tekočina

Fizikalne in kemične lastnosti:
Osmolalnost pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H_2O
Viskoznost pri 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za diagnostične namene. Kontrastno sredstvo Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist se sme uporabljati le, ko so diagnostični podatki ključni in jih ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kontrastno sredstvo Gadovist 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 prehodom kontrastnega sredstva skozi arterije, pri slikanju osrednjega živčevja pa v obdobju približno 15 minut po injiciranju kontrastnega sredstva Gadovist (čas je odvisen od vrste lezije/tkiva).

Za kontrastne preiskave so zlasti primerna T1 poudarjena slikovna zaporedja.

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 Gadovist močno obarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

Napolnjene injekcijske brizge
Napolnjeno injekcijsko brizgo morate vzeti iz pakiranja in jo pripraviti za uporabo tik pred dajanjem.
Koničasto zaporko odstranite z napolnjene injekcijske brizge tik pred uporabo.

Vložki
Kontrastno sredstvo sme dajati samo zdravstveno osebje, ki ima izkušnje s postopki in uporabo opreme.
Pri injiciranju vseh kontrastnih sredstev je treba zagotoviti sterilne pogoje.
Za dajanje kontrastnega sredstva uporabite injektor MEDRAD Spectris®.
Upoštevajte navodila proizvajalca injektorja.

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 Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist se lahko uporablja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) in pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceni koristi in tveganja in če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z MRS brez uporabe kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4). Če se kontrastno sredstvo Gadovist 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 Gadovist ne sme ponavljati, razen če je presledek med odmerkoma 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 Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist 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

Gadobutrola se ne sme uporabljati intratekalno. Pri intratekalni uporabi so poročali o resnih, življenjsko ogrožajočih in smrtnih primerih, predvsem pri bolnikih z nevrološkimi reakcijami (npr. koma, encefalopatija, epileptični napadi).

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

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

Preobčutljivostne reakcije *ali druge idiosinkratične reakcije*
Kot druga intravenska kontrastna sredstva, je lahko kontrastno sredstvo Gadovist povezano s pojavom anafilaktoidnih/preobčutljivostnih ali drugih idiosinkratičnih reakcij *(npr. sindrom akutne dihalne stiske/pljučni edem z in brez pojava preobčutljivostnih reakcij)*, z značilnimi manifestacijami na srcu in ožilju, dihalih ali koži, in vključujejo hude reakcije, tudi šok. Običajno so bolniki s srčnožilnimi boleznimi bolj dovzetni za resne ali celo usodne posledice hudih preobčutljivostnih reakcij.

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 Gadovist 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 ali *drugih idiosinkratičnih* reakcij in nujno medicinsko pomoč (glejte poglavje 4.2).
Zapoznele reakcije (po več urah ali dneh) so opazili redko (glejte poglavje 4.8).

Ledvična okvara
Pred uporabo kontrastnega sredstva Gadovist 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 m^2) 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 Gadovist, se ga lahko uporablja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceni koristi in tveganja in če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

Hemodializa neposredno po uporabi kontrastnega sredstva Gadovist je morda koristna za odstranjevanje kontrastnega sredstva Gadovist 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 Gadovist 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 kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, vključno z gadobutrolom, pri nosečnicah je malo. Gadolinij lahko prehaja skozi placento. Ni znano, ali je izpostavljenost gadoliniju povezana z neželenimi učinki pri plodu. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri večkratnih velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).
Kontrastnega sredstva Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist temelji na podatkih pridobljenih iz kliničnih preskušanj in iz spremljanj v obdobju trženja pri več kot 6300 bolnikih.

Najpogosteje so pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Gadovist opazili neželene učinke (≥ 0,5 %), kot so glavobol, navzea in vrtoglavica.

Najbolj resni neželeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Gadovist, so zastoj srca, sindrom akutne dihalne stiske/pljučni edem in hude anafilaktoidne reakcije (vključno z zastojem dihanja in anafilaktičnim šokom).

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

Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih.

Neželeni učinki, ki so ji opazili pri uporabi kontrastnega sredstva Gadovist 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 (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000). 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 pogostnost«.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

	Pogostnost			
Organski sistem	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Neznana pogostnost**
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost/ anafilaktoidna reakcija*# (npr. anafilaktični šok*§, kardiovaskularni kolaps*§, zastoj dihanja*§, 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	vrtoglavica, disgevzija, parestezija	izguba zavesti*, konvulzije, parozmija	
Srčne bolezni			tahikardija, palpitacije	zastoj srca*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja*		sindrom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome)*[1], pljučni edem*[1]
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje	suha usta	

	Pogostnost			
Organski sistem	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Neznana pogostnost**
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	

[1] *o teh neželenih učinkih so poročali z in brez pojava preobčutljivostnih reakcij*
* 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 (neznana pogostnost)
[0] reakcije na mestu injiciranja (različne vrste) vključujejo naslednje reakcije: ekstravazacija na mestu injiciranja, pekoč občutek na mestu injiciranja, mrazenje 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 Gadovist so poročali o posameznih primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) (glejte poglavje 4.4).

Po uporabi kontrastnega sredstva Gadovist 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 1100 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 nenamernega 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 Gadovist 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-triocetne kisline (butrola).

Farmakodinamični učinki
Relaksivnost gadobutrola, izračunana *in vitro* v humani krvi/plazmi v fizioloških pogojih in klinično pomembnih jakostih polja (1,5 T 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 Gadovist, 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 Gadovist, 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 Gadovist primerjali z gadoterat megluminom (oba v odmerkih 0,1 mmol/kg) za prikaz neoplastičnih sprememb v možganih pri 132 bolnikih.
Primarni končni cilj je bil splošna dovzetnost za kontrastno sredstvo Gadovist ali gadoterat meglumin pri srednjem odčitavanju na slepo. Superiornost kontrastnega sredstva Gadovist je bila prikazana z vrednostjo p = 0,0004. Dovzetnost za kontrastno sredstvo Gadovist je bila 32 % pri 42 bolnikih v primerjavi z 12 % za gadoterat meglumin pri 16 bolnikih. 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 Gadovist (p < 0,0003). Odstotek povečanja kontrasta je bil večji po kontrastnem sredstvu Gadovist v primerjavi z gadoterat megluminom, razlika je bila statistično značilna pri odčitavanju na slepo (p < 0,0003).
Razmerje kontrast - lezija kaže večjo srednjo vrednost po kontrastnem sredstvu Gadovist (129) v primerjavi z gadoterat megluminom (98). Razlika ni bila statistično značilna.

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 Gadovist 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, 170 bolnikov (0,7 %) pa je poročalo o 215 dogodkih, ki so bili opredeljeni kot neželeni učinki kontrastnega sredstva. Večina (97,7 %) le-teh je bila blagih do zmernih.
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 NSF pri bolnikih z ledvično okvaro je 908 bolnikov z različno stopnjo ledvične okvare prejelo pri magnetoresonančnem slikanju standardni odobreni odmerek kontrastnega sredstva Gadovist. Vse bolnike, vključno z 234 bolniki s hudo ledvično okvaro (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2), ki niso prejeli nobenega drugega kontrastnega sredstva, ki vsebuje gadolinij, so spremljali dve leti glede morebitnega pojava 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 urinu niso odkrili presnovkov.

Izločanje
V dveh urah se več kot 50 %, v 12 urah pa več kot 90 % uporabljenega odmerka izloči z urinom 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 ± 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 z urinom v 6 urah (ta podatek je bil pridobljen pri bolnikih, starih od 2 do < 18 let).

Starejši bolniki (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 urinu 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 urinu 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 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 novoskotenih in mladih podganah niso pokazali posebnega tveganja za uporabo pri otrocih vseh starosti, tudi pri donošenih novorojenčkih in dojenčkih.

Radioaktivno označen gadobutrol, ki so ga intravensko aplicirali podganam, se je z mlekom, ki so ga sesali novoskoteni mladiči, prenesel na njih 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 z urinom.

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

Okoljske študije so pokazale, da obstojnost in mobilnost kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, kaže potencial za njihovo porazdelitev v vodnem stolpcu in lahko tudi v podtalnici.

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 odsotnosti študij kompatibilnosti, kontrastnega sredstva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta (napolnjene injekcijske brizge)
3 leta (vložki)

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika
Raztopino za injiciranje, ki ni porabljena pri eni preiskavi, je treba zavreči. Dokazano je bilo, da je raztopina pri temperaturi od 20 °C – 25 ºC 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

Steklene injekcijske brizge
Ena 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo hidrolitične odpornosti tip I) z batnim 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 hidrolitične odpornosti tip I) z batnim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničasto zaporko (klorobutilni elastomer) vsebuje 15 ml raztopine za injiciranje.

Ena 20-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo hidrolitične odpornosti tip I) z batnim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničasto zaporko (klorobutilni elastomer) vsebuje 20 ml raztopine za injiciranje.

Plastične injekcijske brizge
Ena 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (cikloolefinski polimer) z batnim zamaškom (silikoniziran bromobutil) in koničasto zaporko (termoplastični elastomer) vsebuje 5 ml, 7,5 ml, 10 ml raztopine za injiciranje.

Ena 20-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (cikloolefinski polimer) z batnim zamaškom (silikoniziran bromobutil) in koničasto zaporko (termoplastični elastomer) vsebuje 15 ml, 20 ml raztopine za injiciranje.

Vložki
En 65-ml vložek (cikloolefinski polimer) z batnim zamaškom (poliizopren, tip I, silikoniziran s silikonskim oljem), koničasto zaporko (klorobutilna guma), trdnim ohišjem (polikarbonat), varnostno zaporko (polipropilen) in navojno zaporko (polikarbonat) vsebuje 15 ml, 20 ml ali 30 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja
škatla z 1 ali 5 napolnjenimi injekcijskimi brizgami
škatla z 1 ali 5 vložki

Bolnišnično pakiranje
5 napolnjenih injekcijskih brizg s 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml raztopine za injiciranje
5 napolnjenih vložkov s 15 ml, 20 ml, 30 ml raztopine za injiciranje

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s kontrastnim sredstvom

Raztopino, ki jo pri preiskavi ne porabite, zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nalepko za sledljivost, ki je na napolnjenih injekcijskih brizgah/vložkih, 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/21/02792/016-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 3. 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 1. 6. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 7. 2025