

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Гадовист 1.0 mmol/ml раствор за интравенска инјекција.

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден ml од растворот за инјектирање содржи 604,72 mg гадобутрол (еквивалентно на 1.0 mmol гадобутрол што содржи 157,25 mg гадолиниум).

1 претходно наполнет шприц со 7,5 ml содржи 4535,4 mg гадобутрол.

1 вијала со 15 ml содржи 9070,8 mg гадобутрол.

Експципиенс со познат ефект: 1 ml содржи 0,00056 mmol (еквивалентно на 0,013 mg) натриум (види дел 4.4)

За целосна листа на експципиенси, види дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за интравенска инјекција

Чиста, безбојна до бледо жолта течност.

Физичко-хемиски карактеристики:

Осмоларност на 37 °C: 1603 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

Вискозност на 37 °C: 4,96 mPa s

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Овој медицински производ е наменет само за дијагностичка употреба.

Гадовист е индициран кај возрасни и деца од сите возрасти (вклучувајќи го терминот новороденчиња) за:

- Зголемување на контраст на слики кај кранијална и спинална магнетна резонанција (МР)
- Зголемен контраст на слики со МР на хепар или бубрези кај пациенти со големо сомневање или потврда за постоење на фокални лезии со класифицирање на овие лезии како бенигни или малигни.
- Зголемување на контраст кај магнетна резонантна ангиографија (МРА)

Гадовист исто така може да се употребува за визуелизација со МР на патолошки промени на целото тело.

Тој ја олеснува визуелизацијата на абнормалните структури или лезии и помага во разликувањето помеѓу здраво и патолошко ткиво.



Гадовист треба да се употребува само кога е неопходна дијагностичката информација и не е достапна со магнетна резонанција без зголемен контраст.

#### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

**Гадовист треба да се администрира само од страна на здравствени работници со искуство од областа на клиничка пракса со МР.**

##### Начин на употреба

Овој медицински производ е наменет само за интравенска администрација. Потребната доза се администрира интравенски како болус инјекција. МР со зголемен контраст, може да започне веднаш потоа (кратко време по инјекцијата зависно од пулсните секвенци и од протоколот за испитување).

Оптимално сигнално зголемување се забележува за време на првото поминување на контрастното средство низ артериите за МРА и во период од околу 15 минути после инјекцијата на Гадовист за ЦНС индикациите (времето зависи од типот на лезијата/ткивото).

Секвенците на T1-пандерирано скенирање се особено погодни за испитувања со зголемен контраст.

Интраваскуларната администрација на контрастни средства, ако е можно, треба да се направи додека пациентот лежи. После администрацијата, пациентот треба да биде под надзор најмалку половина час, бидејќи искуството покажува дека најголем број на несакани ефекти се јавуваат во тој период (види дел 4.4).

##### Инструкции за употреба:

Овој производ е наменет само за еднократна употреба.

Овој медицински производ треба визуелно да се прегледа пред употреба.

Гадовист не треба да се употребува во случај на тешка промена на бојата, присуство на честички или дефектно пакување.

##### Претходно наполнети шприцеви

Претходно наполнетиот шприц мора да се земе од пакувањето и да се подготви за инјектирање веднаш пред администрацијата.

Капачето на врвот од претходно наполнетиот шприц треба да се отстрани непосредно пред употребата.

##### Вијала

Гадовист не треба да се стави од вијалата во шприцот, се до моментот пред употреба.

Гумениот затворач никогаш не треба да се продупчува повеќе од еднаш.

##### Дозирање

Треба да се употреби најниската доза која обезбедува доволно зголемување за дијагностички цели. Дозата треба да се пресмета врз основа на телесната тежина на пациентот и не треба да ја надминува препорачаната доза по килограм телесна тежина, детално опишана во овој дел.



## *Возрасни*

### ЦНС индикации

Препорачаната доза за возрасни е 0,1 mmol на килограм телесна тежина (mmol/kg ТТ). Тоа е еквивалентно на 0,1 ml/kg ТТ на 1,0 М раствор.

Ако постои силен клинички сомнеж за присуство на лезија и покрај незабележителната МР или кога попрецизна информација може да влијае на терапијата на пациентот, може да биде дадена следна инјекција до 0,2 ml/kg ТТ во текот на 30 минути од првата инјекција.

### МР на цело тело (освен МРА)

Генерално, администрација на 0,1 ml Гадовист на kg телесна тежина е доволна да одговори на клиничките барања.

### Зголемен контраст кај МРА

Снимка на 1 видно поле: 7,5 ml за телесна тежина под 75 kg; 10 ml за телесна тежина од 75 kg и поголема (одговара на 0,1-0,15 mmol/kg ТТ)

Снимка на > 1 видно поле: 15 ml за телесна тежина под 75 kg; 20 ml за телесна тежина од 75 kg и поголема (одговара на 0,2-0,3 mmol/kg ТТ)

## *Посебна популација*

### **Бубрежно нарушување**

Гадовист треба да се користи кај пациенти со тешко ренално оштетување ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) и кај пациенти во периоперативниот период по трансплантација на црниот дроб, само после внимателна проценка на ризик/корист и ако дијагностичката информација е од суштинско значење и не е достапна со без-контраст подобрена магнетна резонанција (види дел 4.4). Ако е неопходно да се користи Гадовист, дозата не треба да надминува 0,1 mmol/kg телесна тежина. Не треба да се користи повеќе од една доза за време на скенирање. Поради недостаток на информации за повторена администрација, Гадовист инјекциите не треба да се повторуваат, освен ако интервалот помеѓу инјекциите е најмалку 7 денови.

### **Педијатриска популација**

За деца од сите возрасти (вклучувајќи и новороденчиња) препорачаната доза е 0,1 mmol гадобутрол на kg телесна тежина (еквивалентно на 0,1 ml Гадовист на kg телесна тежина) за сите индикации (види дел 4.1).

### **Новороденчиња на возраст до 4 недели и доенчиња до 1 годишна возраст**

Поради незрелата бубрежна функција кај новороденчиња на возраст до 4 недели и доенчиња до 1 годишна возраст, Гадовист треба да се користи кај овие пациенти само после внимателно разгледување на дозата да не надминува 0,1 mmol/kg телесна тежина. Не смее да се користи повеќе од една доза за време на скенирање. Поради недостаток на информации за повторена администрација, Гадовист инјекциите не треба да се повторуваат, освен ако интервалот помеѓу инјекциите е најмалку 7 дена.

### **Постари пациенти (возраст од 65 години и повеќе)**

Не е потребно прилагодување на дозата. Треба да се внимава кај постари пациенти (види дел 4.4).

## **4.3 Контраиндикации**

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.



#### 4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

За време на инектирањето на Гадовист во вени со мал лумен постои можност за несакани дејства како што се црвенило и оток.

Вообичаените безбедносни барања за снимање со магнетна резонанција, особено исклучување на феромагнетни материјали, се применуваат и кога се користи Гадовист.

##### Хиперсензитивни реакции

Како и со другите интравенски контрастни средства, Гадовист може да биде поврзан со анафилактоидна/хиперсензитивна или друга идиосинкратична реакција, карактеризирана со кардиоваскуларни, респираторни или кожни манифестации, рангирани до тешки реакции, вклучувајќи и шок. Општо земено, пациентите со кардиоваскуларни болести се повеќе подложни на сериозни, па дури и фатални исходи на тешки хиперсензитивни реакции.

Ризикот за хиперсензитивни реакции може да биде зголемен во случај на:

- претходна реакција на контрастно средство
- историја на бронхијална астма
- историја на алергиски пореметувања

Кај пациенти со алергиска диспозиција, одлуката за употреба на Гадовист мора да се направи после особено внимателна проценка на односот корист/ризик.

Повеќето од овие реакции настануваат по половина час од администрацијата. Затоа, се препорачува пациентот да биде под надзор после процедурата.

Неопходна е медикаментозна терапија за третман на хиперсензитивните реакции, како и спремност за примена на итни мерки (види дел 4.2).

Во ретки случаи биле забележани одложени реакции (после неколку часови до неколку денови) (види дел 4.8).

##### Нарушена бубрежна функција

**Пред администрација на Гадовист кај сите пациенти се препорачува да се направи скрининг за бубрежна дисфункција преку лабораториски тестови.**

Имало извештаи на нефрогена системска фиброза (НСФ) поврзана со употребата на некои контрастни средства што содржат гадолиниум кај пациенти со акутна или хронична тешка ренална инсуфициенција ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ). Пациентите подложени на трансплантација на црниот дроб се изложени на посебен ризик, бидејќи појавата на акутна бубрежна инсуфициенција во оваа група е висока.

Бидејќи постои можност да се случи НСФ со Гадовист, тој треба да се користи кај пациенти со тешко бубрежно нарушување и кај пациенти во периоперативниот период по трансплантација на црниот дроб, само после внимателна проценка на ризик/корист и ако дијагностичката информација е од суштинско значење и не е достапна со без-контраст подобрена магнетна резонанција.

Може да биде корисна хемодијализа кратко време по администрацијата на Гадовист, за отстранување на Гадовист од телото. Нема доказ што го поддржува започнувањето на хемодијализа за превенција или третман на НСФ кај пациенти кои веќе не се на хемодијализа.



#### Новороденчиња и доенчиња

Поради незрелата бубрежна функција кај новороденчиња на возраст до 4 недели и деца до 1 годишна возраст, Гадовист треба да се користи кај овие пациенти само после внимателно разгледување.

#### Постари пациенти

Бидејќи реналниот клиренс на гадобутрол може да биде нарушен кај постари лица, особено е важно кај пациентите на возраст од 65 години и постари да се направи скрининг за бубрежна дисфункција.

#### Нарушувања со напади

Како и со другите контрастни средства што содржат гадолиниум потребна е посебна претпазливост кај пациенти со низок праг за напади.

#### Експипенси

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза (врз основа на просечната количина дадена на лице со 70 kg), т.е. во суштина “без натриум”.

### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Не се изведени студии за интеракција.

### **4.6 Плодност, бременост и доење**

#### Бременост

Нема податоци за употребата на гадобутрол кај бремени жени. Студиите со животни покажале репродуктивна токсичност при повторени високи дози (види дел 5.3).

Гадовист не треба да се користи во текот на бременоста, освен ако клиничката состојба на жената бара употреба на гадобутрол.

#### Доење

Контрастните средства што содржат гадолиниум се излучуваат во мајчиното млеко во многу мали количини (види дел 5.3). Во клинички дози не се очекува влијание врз доенчето, како резултат на малата количина што се излучува во млекото и слабата апсорпција од цревата. Продолжувањето или прекинувањето на доењето во период од 24 часа по земањето на Гадовист, треба да биде во дискреција на лекарот и мајката доилка.

#### Плодност

Студиите со животни не укажуваат на оштетување на плодноста.

### **4.7 Ефекти врз способноста за возење на автомобил или ракување со машини**

Не е релевантно.

### **4.8 Несакани дејства**

Севкупниот безбедносен профил на Гадовист се базира на податоци од повеќе од 6300 пациенти во клинички студии и од пост-маркетингшко набљудување.

Најчесто забележани несакани реакции ( $\geq 0,5\%$ ) кај пациенти кои примаат Гадовист се главоболка, гадење и вртоглавица.



Најсериозни несакани реакции кај пациенти кои примаат Гадовист се ненаден прекин на срцевата работа и тешки анафилактични реакции (вклучувајќи прекин на дишењето и анафилактичен шок).

Ретко биле забележани одложени анафилактични реакции (по неколку часа до неколку денови) (види дел 4.4).

Повеќето несакани дејства биле со благ до умерен интензитет.

Несаканите реакции забележани со Гадовист се прикажани во табелата подолу. Тие се класифицирани според System Organ Class (MedDRA). Употребен е најсоодветниот MedDRA термин за да се опише соодветна реакција и нејзините синоними и поврзани состојби.

Несаканите реакции од клинички студии се класифицирани според нивната фреквенција. Групите на фреквенција се дефинирани според следниве услови: вообичаени:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; невообичаени:  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; ретки:  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ . Несаканите реакции идентификувани само за време на пост-маркетингското набљудување и за кои не може да се одреди фреквенцијата, се наброени под “непознати”.

Во секоја група, несаканите реакции се прикажани по редослед на намалување на сериозноста.

**Табела 1: Несакани реакции пријавени во клинички студии или за време на пост-маркетингско набљудување кај пациенти третирани со Гадовист**

System Organ Class	Фреквенција			
	Вообичаени	Невообичаени	Ретки	Непознати
Пореметувања на имунолошкиот систем		Хиперсензитивност/анафилактична реакција* <sup>‡</sup> (пр. анафилактичен шок <sup>§*</sup> , циркулаторен колапс <sup>§*</sup> , прекин на работата на белите дробови <sup>§*</sup> , белодробен едем, бронхоспазам <sup>§</sup> , цијаноза <sup>§</sup> , орофарингеален оток <sup>§*</sup> , ларингеален едем <sup>§</sup> , хипотензија <sup>*</sup> , зголемување на крвен притисок <sup>§</sup> , болка во гради <sup>§</sup> , уртикарија, едем на лице, ангиоедем <sup>§</sup> , конјунктивитис <sup>§</sup> , едем на очен капак, вцрвување, хиперхидроза <sup>§</sup> , кашлање <sup>§</sup> , кивање <sup>§</sup> ,		



		чувство на горење, бледило <sup>§</sup> )		
Пореметувања на нервниот систем	Главоболка	Вртоглавица Дисгеузија Парестезија	Губење на свест* Конвулзија Паросмија	
Срцеви пореметувања			Тахикардија Палпитации	Ненадеен прекин на срцевата работа*
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања		Диспнеа*		
Гастроинтестинални пореметувања	Гадење	Повраќање	Сува уста	
Пореметување на кожното и поткожното ткиво		Еритем Пруритус (вклучувајќи генерализиран пруритус) Исип (вклучувајќи генерализиран, макуларен, папуларен и исип со чешање)		Нефрогена системска фиброза (НСФ)
Општи пореметувања и состојби на местото на администрација		Реакција на местото на инјекција <sup>0</sup> Чувство на топлина	Слабост Чувство на студ	

\* Имало извештаи за живот-загрозувачки и/или смртни случаи од овие несакани реакции

† Ниту една од индивидуалните симптоми на несакани реакции наведени под преосетливост/анафилактоидни реакции, идентификувани во клиничките испитувања не достигнала фреквенција поголема од ретки (освен уртикарија)

§ Преосетливост/анафилактоидни реакции кои се идентификувани само во текот на пост-маркетингшкото следење (фреквенцијата не е позната)

<sup>0</sup> Реакции на местото на инјекција (од различен вид) што ги вклучуваат следниве услови: екстравазација на местото на инјекција, жарење на местото на инјекција, студ на местото на инјекција, топлина на местото на инјекција, еритем или исип на местото на инјекција, болка на местото на инјекција, хематом на местото на инјекција.

Пациентите со алергиска диспозиција страдаат од хиперсензитивни реакции почесто од останатите.

Биле пријавени изолирани случаи на нефрогена системска фиброза (НСФ) со Гадовист (види дел 4.4).

Биле забележани флукуации на параметрите на бубрежната функција, вклучувајќи зголемување на серумски креатинин, после администрацијата на Гадовист.

Педијатриска популација



Врз основа на две студии од фаза I/III со единечни дози кај 138 субјекти на возраст од 2-17 години и 44 субјекти на возраст од 0-<2 години (види дел 5.1) фреквенцијата, типот и сериозноста на несаканите реакции кај деца од сите возрасти (вклучувајќи го терминот новороденчиња) се во согласност со познатиот профил за несакана реакција кај возрасни. Ова било потврдено во студија од фаза IV вклучувајќи повеќе од 1000 педијатриски пациенти и од постмаркетиншко набљудување.

#### Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции по одобрување на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

### **4.9 Предозирање**

Максималната дневна доза тестирана кај луѓе е 1,5 mmol гадобутрол/kg телесна тежина. Досега не биле забележани знаци на интоксикација од предозирање за време на клиничка употреба.

Во случај на ненамерно предозирање, како мерки на претпазливост се препорачуваат кардиоваскуларно мониторирање (вклучувајќи и ЕКГ) и контрола на реналната функција.

Во случај на предозирање кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, Гадовист може да се отстрани со хемодијализа. После 3 сесии на хемодијализа, околу 98 % од средството се отстранува од телото. Сепак, нема доказ дека хемодијализата е соодветна за превенција на нефрогена системска фиброза (НСФ).

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: Парамагнетно контрастно средство,  
АТС код: V08CA09

#### Механизам на дејство

Контрастно-засилениот ефект се должи на гадобутрол, нејонски комплекс што се состои од гадолиниум(III) и макроцикличен лиганд дихидрокси-хидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триацетична киселина (бутрол).

#### Фармакодинамски ефекти

Во клинички дози, гадобутрол доведува до скратување на релаксационото време и во ниски концентрации. На 0,47 T (20 MHz), pH 7 и 40°C, парамагнетниот ефект (релаксивитет), одреден врз основа на ефектот на ротација-решетка релаксационото време ( $T_1$ ) мерено во плазмата изнесува околу  $5,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$  и ротација-ротација релаксационото време ( $T_2$ ) изнесува околу  $6,5 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ . Во рамките на опсегот 0,47 до 2,0 Тесла, релаксивитетот покажува само незначителна зависност од јачината на магнетното поле.

Со високи концентрации на гадобутрол во локалното ткиво, ефектот на  $T_2$  резултира во намалување на интензитетот на сигналот.

#### Клиничка ефикасност

Во клучна студија на хепарот од фаза III, просечната чувствителност во комбинирана пред и пост-контрастна МР за пациентите третирани со Гадовист, била 79% и специфичноста за откривање и



класификација на лезија, за суспектни малигни лезии на црниот дроб била 81% (анализа врз основа на пациент).

Во клучна студија на бубрезите од фаза III, просечната чувствителност била 91% (анализа врз основа на пациент) и 85% (анализа врз основа на лезија) за класификација на малигни и бенигни бубрежни лезии. Просечна специфичност во анализата базирана на пациент била 52%, а во анализа базирана на лезијата била 82%.

Зголемувањето на чувствителноста од пред-контраст до комбинирана пред и пост-контрастна МР за пациентите третирани со Гадовист била 33 % во студијата на хепар (анализа врз основа на пациент) и 18 % во студијата на бубрези (анализа врз основа на пациент како и анализа врз основа на лезија). Зголемувањето на специфичноста од пред-контраст до комбинирана пред и пост-контрастна МР била 9 % во студијата на хепар (анализа врз основа на пациент), додека пак немало зголемување на специфичност во студијата на бубрези (анализа врз основа на пациент како и анализа врз основа на лезија).

Сите резултати се просечни резултати добиени во студии со слеп читач.

Во една студија дизајнирана како интра-индивидуална, со вкрстена споредба, Гадовист бил споредуван со гадотерат меглумин (двата на 0,1 mmol/kg) во подобрување на визуелизација на церебрални неопластични лезии кај 132 пациенти.

Крајна цел на примарна ефикасност била вкупната предност, било за Гадовист или гадотерат меглумин, од среден слеп читач. Супериорноста на Гадовист била демонстрирана со р-вредност од 0,0004. Во детали, била дадена предност на Гадовист за 42 пациенти (32 %) во споредба со вкупната предност за гадотерат меглумин за 16 пациенти (12 %). За 74 пациенти (56 %) не била дадена предност за едното или за другото контрастно средство.

Секундарната варијабла на односот лезија-мозок бил статистички значително повисок за Гадовист ( $p < 0,0003$ ). Процентот на визуелизација е повисок со Гадовист во споредба со гадотерат меглумин, со статистички значајна разлика за слепиот читач ( $p < 0,0003$ ).

Односот контраст-шум покажа повисока средна вредност за Гадовист (129) во споредба со гадотерат меглумин (98). Разликата не била статистички значајна.

#### Педијатриска популација

Биле изведени две студии од фаза I/III со единечни дози кај 138 педијатриски субјекти закажани за МР со зголемен контраст на ЦНС, хепар и бубрези или МРА со зголемен контраст и кај 44 субјекти на возраст од 0-<2 години (вклучувајќи термин новороденчиња) закажани за рутинска МР со зголемен контраст на било која регија од телото. Била демонстрирана дијагностичка ефикасност и зголемување на дијагностичката доверба, за сите оценети параметри во студиите и немало разлика меѓу групите од педијатриската возраст во споредба со возрасните. Во овие студии со ист безбедносен профил на гадобутрол како и кај возрасните, Гадовист бил добро поднесуван.

## **5.2 Фармакокинетски својства**

#### Дистрибуција

После интравенска администрација, гадобутрол брзо се дистрибуира во екстраклеточниот простор. Врзувањето за плазматските протеини е занемарливо. Фармакокинетиката на гадобутрол кај луѓето е дозно пропорционална. После дози на гадобутрол до 0.4 mmol/kg телесна тежина, нивото во плазмата опаѓа на бифазен начин. Во доза од 0,1 mmol гадобутрол/kg ТТ, во просек 0,59 mmol гадобутрол/l плазма бил измерен 2 минути по инјекцијата и 0,3 mmol/l плазма 60 минути после инјекција.

#### Биотрансформација

Не се детектирани метаболити во плазмата и урината.



### Елиминација

Во рок од два часа, повеќе од 50%, а во рок од 12 часа, повеќе од 90% од дадената доза се елиминира преку урината, со среден терминален полу-живот од 1,8 часа (1,3 - 2,1 часа), што одговара на бубрежната стапка на елиминација. Во доза од 0,1 mmol гадобутрол/g ТТ, во просек од  $100,3 \pm 2,6\%$  од дозата се излачува во текот на 72 часа по администрацијата. Кај здрави лица реналниот клиренс на гадобутрол е  $1,1-1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  и на тој начин се споредува со реналниот клиренс на инулин, што укажува на фактот дека гадобутрол примарно се елиминира со гломеруларна филтрација. Помалку од 0,1% од дозата се елиминира преку фецесот.

### **Карактеристики за специјална популација на пациенти**

#### Педијатриска популација

Фармакокинетиката на гадобутрол кај педијатриска популација на возраст < 18 години и кај возрасни е слична (види дел 4.2).

Биле изведени две студии од фаза I/III со единечни дози кај педијатриски пациенти < 18 години. Била оценета фармакокинетиката кај 130 педијатриски пациенти на возраст од 2 - < 18 години и кај 43 педијатриски пациенти на возраст < 2 години (вклучувајќи термин новороденчиња).

Се покажало дека фармакокинетскиот (ФК) профил на гадобутрол кај деца од сите возрасти е сличен на оној кај возрасните, што резултира во слични вредности во областа под крива (AUC), телесна тежина нормализиран плазма клиренс ( $CL_{tot}$ ) и волумен на дистрибуција ( $V_{ss}$ ), како и полуживот на елиминација и стапка на екскреција. Околу 99% (средна вредност) од дозата се излачува со урината во рок од 6 часа (оваа информација била добиена од групата на возраст од 2 до < 18 години).

#### Постари пациенти (на возраст од 65 години и повеќе)

Поради физиолошките промени на бубрежната функција со возраста, кај постари здрави волонтери (на возраст од 65 години и повеќе) системската изложеност се зголемила за околу 33% (мажи) и 54% (жени) и терминалниот полу-живот околу 33% (мажи) и 58% (жени). Плазматскиот клиренс се намалил за околу 25% (мажи) и 35% (жени), соодветно. Излачувањето на администрираната доза преку урината било комплетно по 24 часа кај сите волонтери и немало разлика меѓу постари и непостари здрави волонтери.

#### Бубрежно оштетување

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција серумскиот полу-живот на гадобутрол е пролонгиран поради намалената гломеруларна филтрација. Средниот терминален полу-живот бил пролонгиран до 5,8 часа кај пациенти со умерено бубрежно оштетување ( $80 > CL_{CR} > 30 \text{ ml/min}$ ) и поматаму пролонгиран до 17,6 часа кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, кои не се на дијализа ( $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$ ). Средниот серумски клиренс бил редуциран до  $0,49 \text{ ml/min/kg}$  кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување ( $80 > CL_{CR} > 30 \text{ ml/min}$ ) и до  $0,16 \text{ ml/min/kg}$  кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, кои не се на дијализа ( $CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$ ). Комплетно повторно воспоставување на урината кај пациенти со лесно или умерено бубрежно оштетување било забележано во текот на 72 часа. Кај пациенти со тешко бубрежно оштетување околу 80% од администрираната доза се излачила преку урината за 5 денови (видете исто така во делови 4.2 и 4.4).

Кај пациенти на кои им била потребна дијализа, гадобутрол бил скоро целосно отстранет од серумот, после третата дијализа.

### **5.3 Претклинички податоци за безбедноста**



Претклиничките податоци укажуваат дека не постои посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии на безбедност, токсичност на повторена доза и генотоксичност.

Повторена интравенска терапија во репродуктивни токсиколошки студии, предизвикале ретардација на ембрионалниот развој кај стаорци и зајаци и зголемена ембриолеталност кај стаорци, зајаци и мајмуни во дози, почнувајќи од 8 до 16 пати (врз основа на телесната површина) или 25 до 50 пати (врз основа на телесната тежина) над дијагностичките дози кај луѓето. Не е познато дали овие ефекти може да бидат предизвикани од единечна администрација.

Студиите на токсичност со единечна и повторена доза кај неонатални и малолетни стаорци не покажале наоди што укажуваат на посебен ризик за употреба кај деца од сите возрасти, вклучувајќи термин новороденчиња и доенчиња.

Радиоактивно обележан гадобутрол администриран интравенски на стаорци доилки бил пренесен на новороденчињата преку млекото, помалку од 0,1% од администрираната доза.

Кај стаорци, апсорпцијата после орална администрација била пронајдена дека е многу мала и изнесувала околу 5% во однос на делот од дозата што се излачува во урината.

Во претклинички фармаколошки студии за кардиоваскуларна безбедност, зависно од администрираната доза, забележани се минливи зголемувања на крвниот притисок и миокардијалната контрактилност. Овие ефекти не се забележани кај луѓе.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси:**

Натриум калкобутрол  
Трометамол  
Хидрохлорна киселина 1 N (pH-прилагодување)  
Вода за инјекции

### **6.2 Инкомпатибилност**

Во недостиг на студии за компатибилност, овој лек не треба да се меша со други медицински производи.

### **6.3 Рок на траење**

3 години

Рок на траење по првото отворање на контејнерот:

Секој раствор за инјектирање неупотребен во еден преглед мора да биде фрлен. Потврдена е хемиска, физичка и микробиолошка стабилност во употреба за 24 часа на температура од 20-25°C. Од микробиолошка гледна точка, производот треба да се употреби веднаш. Ако не се користи веднаш, времето и условите за чување пред употребата се одговорност на корисникот.

### **6.4 Начин на чување**

Овој лек не бара посебни услови на чување.

За условите на чување по првото отворање на лекот, видете го делот 6.3.



## 6.5 Природа и содржина на пакувањето

### Стаклени шприцеви:

Еден 10-ml претходно наполнет шприц (стакло тип I), со клип затварач (хлоробутил еластомер) и на врвот капаче (хлоробутил еластомер) содржи 7,5 ml раствор за инјектирање.

### Пластични шприцеви:

Еден 10-ml претходно наполнет шприц (цикло-олефин полимер) со клип затварач (силиконизиран бромобутил) и на врвот капаче (термопластичен еластомер) содржи 7,5 ml раствор за инјектирање.

### Вијали:

1 шишенце (стакло тип I), со затварач (хлоробутил еластомер) и чист алуминиум со внатрешно и надворешно лакирана ободна капа содржи 15 ml раствор за инјектирање.

Пакување од:

5 претходно наполнети шприцеви x 7,5 ml раствор за инјектирање/ кутија

1 вијала x 15 ml раствор за инјектирање/ кутија

## 6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Секој раствор на контрастното средство што не е употребен во еден преглед мора да биде фрлен. Секој неискористен производ или материјал треба да се отстрани во согласност со локалните регулативи.

Етикетите за следење со одлепување од претходно наполнетите шприцеви/ вијали треба да се залепат врз досието на пациентот за да се овозможи точно евидентирање на употребеното гадолиниумско контрастно средство. Исто така треба да се евидентира употребената доза. Ако се употребува електронска евиденција на пациентот треба да се внесе името на производот, бројот на серијата и дозата, во досието на пациентот.

## 7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Bayer doo Ljubljana, Претставништво Скопје

Ул. Антон Попов бр.1, лок.4/мез./лам.2, 1000 Скопје

## 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

1 x 15 ml раствор: 15-2132/14

5 x 7,5 ml раствор: 15-2131/14

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

1 x 15 ml раствор: 04.11.2014

5 x 7,5 ml раствор: 04.11.2014

## 10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

07.2018

