SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gadovist 1,0 mmol/ml
injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke/náplni

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (čo zodpovedá 1,0 mmol gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolínia).

1 naplnená injekčná striekačka s 5,0 ml obsahuje 3 023,6 mg gadobutrolu,
1 naplnená injekčná striekačka so 7,5 ml obsahuje 4 535,4 mg gadobutrolu,
1 naplnená injekčná striekačka s 10 ml obsahuje 6 047,2 mg gadobutrolu,
1 naplnená injekčná striekačka s 15 ml obsahuje 9 070,8 mg gadobutrolu,
1 naplnená injekčná striekačka s 20 ml obsahuje 12 094,4 mg gadobutrolu.

1 náplň s 15 ml obsahuje 9 070,8 mg gadobutrolu,
1 náplň s 20 ml obsahuje 12 094,4 mg gadobutrolu,
1 náplň s 30 ml obsahuje 18 141,6 mg gadobutrolu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 ml obsahuje 0,00056 mmol (čo zodpovedá 0,013 mg) sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke/náplni.

Číra, bezfarebná až bledožltá kvapalina.

Fyzikálno-chemické vlastnosti:
Osmolalita pri 37 °C: 1 603 mOsm/kg H_2O
Viskozita pri 37 °C:

Naplnená injekčná striekačka	**Viskozita (pri prepúšťaní)**	**Viskozita (v čase použiteľnosti)**
Sklenená naplnená injekčná striekačka	4,96 mPa·s	4,96 mPa·s
Plastová naplnená injekčná striekačka	4,96 mPa·s	5,10 mPa·s

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie. Gadovist je indikovaný dospelým a deťom každého veku (vrátane donosených novorodencov) na:

- zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní lebkovej dutiny a miechy pomocou magnetickej rezonancie (MRI),
- zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní pečene alebo obličiek pomocou MRI na odlíšenie malígnych a benígnych lézií u pacientov so silným podozrením na výskyt fokálnych lézií alebo ich výskytom,
- zvýšenie kontrastu pri magnetickej rezonančnej angiografii (CE-MRA).

Gadovist sa tiež môže použiť celotelovo na MRI zobrazovanie patologických zmien.
Uľahčuje vizualizáciu abnormálnych štruktúr alebo lézií a pomáha pri diferenciácii medzi zdravým a patologickým tkanivom.

Gadovist sa má použiť, len ak sú diagnostické informácie nevyhnutné a nie je možné ich získať vyšetrením magnetickou rezonanciou (MRI) bez zvýšenia kontrastu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gadovist môžu podávať iba zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v oblasti klinickej MRI.

Spôsob podávania

Tento liek je len na intravenózne podanie.
Požadovaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia. MRI s použitím kontrastnej látky sa môže vykonávať okamžite po podaní (krátko po injekčnom podaní v závislosti od použitých impulzných sekvencií a protokolu vyšetrenia).

Optimálne zosilnenie signálu pri CE-MRA sa pozoruje počas prvej pasáže artériami a pri vyšetrení CNS do približne 15 minút po injekcii Gadovistu (čas závisí od typu lézie/tkaniva).

Na vyšetrenia s použitím kontrastnej látky sú obzvlášť vhodné T1-vážené skenovacie sekvencie.

Intravaskulárne podávanie kontrastnej látky sa má vykonávať podľa možnosti ležiacemu pacientovi.
Pacient sa má po podaní pozorovať aspoň pol hodiny, pretože podľa skúseností sa väčšina nežiaducich účinkov vyskytuje v tejto dobe (pozri časť 4.4).

Návod na použitie:

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.
Tento liek sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať.
Gadovist sa nesmie použiť v prípade závažnej zmeny sfarbenia, výskytu častíc alebo poškodenia obalu.

Naplnené injekčné striekačky
Naplnená injekčná striekačka sa musí vybrať z balenia a pripravovať na podanie injekcie až bezprostredne pred použitím.
Kryt hrotu striekačky sa má z naplnenej injekčnej striekačky odstrániť bezprostredne pred použitím.

Náplne
Podávanie kontrastnej látky musí vykonávať kvalifikovaný personál s použitím príslušných postupov a vybavenia.
Pri všetkých injekciách vrátane kontrastných látok sa musí používať sterilná technika.
Kontrastná látka sa musí podávať pomocou schváleného kompatibilného automatického injektora.
Musia sa dodržiavať pokyny výrobcu zariadenia.

Dávkovanie

Má sa použiť najnižšia dávka, ktorá poskytne dostatočné zvýšenie kontrastu na diagnostické účely. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta a nemá prekročiť odporúčanú dávku na kilogram telesnej hmotnosti uvedenú v tejto časti.

Dospelí

Indikácie pre CNS
Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmol na kilogram telesnej hmotnosti (mmol/kg telesnej hmotnosti). To zodpovedá 0,1 ml 1,0 M roztoku na kg telesnej hmotnosti.
Ak pretrváva výrazné klinické podozrenie na lézie napriek normálnemu výsledku MRI alebo ak by presnejšie informácie mohli ovplyvniť liečbu pacienta, môže sa do 30 minút od prvej injekcie podať ďalšia injekcia až do 0,2 ml/kg telesnej hmotnosti.
Na zobrazenie CNS sa môže podať dávka minimálne 0,075 mmol gadobutrolu na kg telesnej hmotnosti (zodpovedá 0,075 ml Gadovistu na kg telesnej hmotnosti) (pozri časť 5.1).

Zobrazovanie celého tela pomocou MRI (okrem MRA)
Na zodpovedanie klinickej otázky je vo všeobecnosti postačujúce podanie 0,1 ml Gadovistu na kilogram telesnej hmotnosti.

CE-MRA
Zobrazenie 1 zorného poľa (FOV): 7,5 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 10 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,1-0,15 mmol/kg telesnej hmotnosti).
Zobrazenie >1 zorného poľa (FOV): 15 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 20 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,2-0,3 mmol/kg telesnej hmotnosti).

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
Gadovist sa má použiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m2) a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene len po starostlivom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu, a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať pomocou MRI bez zvýšenia kontrastu (MRI) (pozri časť 4.4). Ak je potrebné použiť Gadovist, dávka nesmie prekročiť 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní sa injekcie Gadovistu nesmú opakovať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

Pediatrická populácia
Pre deti každého veku (vrátane donosených novorodencov) sa pre všetky indikácie (pozri časť 4.1) odporúča dávka 0,1 mmol gadobutrolu na kilogram telesnej hmotnosti (zodpovedá 0,1 ml Gadovistu na kilogram telesnej hmotnosti).

Novorodenci do 4.týždňa veku a dojčatá do 1 roku
Z dôvodu nezrelej funkcie obličiek u novorodencov do 4.týždňa veku a dojčiat do 1 roku, sa má Gadovist použiť u týchto pacientov iba po starostlivom zvážení a dávka nesmie prekročiť 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní sa injekcie Gadovistu nesmú opakovať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)
Úprava dávky nie je potrebná. U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gadobutrol sa nesmie používať intratekálne. Pri intratekálnom použití boli hlásené závažné, život ohrozujúce a smrteľné prípady, predovšetkým s neurologickými reakciami (napr. kóma, encefalopatia, záchvaty).

Počas injekčného podávania Gadovistu do žíl s malým priesvitom existuje možnosť nežiaducich účinkov, ako napríklad sčervenanie a opuch.

Aj pri používaní Gadovistu platia obvyklé bezpečnostné opatrenia na zobrazovanie magnetickou rezonanciou, najmä vylúčenie feromagnetických materiálov.

Hypersenzitívne reakcie alebo ďalšie idiosynkratické reakcie
Rovnako ako pri ostatných intravenóznych kontrastných látkach, aj podanie Gadovistu môže byť spojené s anafylaktoidnými/ hypersenzitívnymi reakciami, alebo ďalšími idiosynkratickými reakciami *(napr. syndróm akútnej respiračnej tiesne / pľúcny edém v kontexte hypersenzitívnych reakcií aj bez nich)*, ktoré sú charakterizované kardiovaskulárnymi, respiračnými alebo kožnými prejavmi v rozsahu až po závažné reakcie vrátane šoku. Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami sú vo všeobecnosti náchylnejší na závažné alebo až fatálne dôsledky závažných hypersenzitívnych reakcií.

Riziko hypersenzitívnych reakcií môže byť vyššie v prípade:
- predošlej reakcie na kontrastnú látku,
- bronchiálnej astmy v anamnéze,
- alergických stavov v anamnéze.

Rozhodnutiu o použití Gadovistu u pacientov s alergickou predispozíciou musí predchádzať veľmi dôkladné posúdenie pomeru rizika a prínosu.
Väčšina týchto reakcií sa objaví do pol hodiny po podaní lieku. Preto sa po podaní odporúča sledovanie pacienta.
Potrebné sú lieky na zvládnutie hypersenzitívnych alebo ďalších idiosynkratických reakcií ako aj pripravenosť na zavedenie urgentných opatrení (pozri časť 4.2).
Zriedkavo sa vyskytli oneskorené reakcie (po hodinách až niekoľkých dňoch), pozri časť 4.8.

Porucha funkcie obličiek
Pred podaním Gadovistu sa odporúča, aby sa všetci pacienti podrobili skríningu dysfunkcie obličiek pomocou laboratórnych vyšetrení.

U pacientov s akútnou alebo chronickou závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) boli hlásené prípady nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF) spojené s používaním niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium. Pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu pečene sú vystavení osobitnému riziku, pretože výskyt akútneho renálneho zlyhania je v tejto skupine vysoký.

Keďže pri používaní Gadovistu existuje možnosť výskytu NSF, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene sa má preto používať iba po starostlivom zhodnotení pomeru rizika a prínosu, a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať pomocou MRI bez zvýšenia kontrastu.

Hemodialýza krátko po podaní Gadovistu môže byť prospešná na odstránenie Gadovistu z organizmu. Neexistujú dôkazy, ktoré podporujú zavedenie hemodialýzy na prevenciu alebo na liečbu NSF u pacientov, u ktorých sa doposiaľ hemodialýza nevykonávala.

Novorodenci a dojčatá
Z dôvodu nezrelej funkcie obličiek u novorodencov do 4. týždňa veku a u dojčiat do 1 roku sa má Gadovist u týchto pacientov používať iba po starostlivom zvážení.

Starší pacienti
Keďže u starších pacientov môže byť renálny klírens gadobutrolu zhoršený, je osobitne dôležité pacientov vo veku 65 rokov a starších podrobiť skríningu dysfunkcie obličiek.

Záchvaty
Tak ako pri iných kontrastných látkach obsahujúcich gadolínium, aj tu je potrebná mimoriadna opatrnosť u pacientov s nízkym prahom vzniku záchvatov.

Pomocné látky
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke (na základe priemerného množstva podávaného osobám s hmotnosťou 70 kg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Údaje o používaní kontrastných látok na báze gadolínia, vrátane gadobutrolu u gravidných žien sú obmedzené. Gadolínium môže prechádzať placentou. Nie je známe, či je expozícia gadolíniu spojená s nežiaducimi účinkami na plod. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po opakovaných vysokých dávkach (pozri časť 5.3).
Gadovist sa nemá používať počas gravidity pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje použitie gadobutrolu.

Dojčenie
Kontrastné látky obsahujúce gadolínium sa vylučujú do materského mlieka vo veľmi malých množstvách (pozri časť 5.3). Pri klinických dávkach sa neočakávajú žiadne účinky na dojča vzhľadom na malé množstvo vylúčené do materského mlieka a nízku absorpciu z čreva. Pokračovanie v dojčení alebo prerušenie dojčenia na obdobie 24 hodín po podaní Gadovistu má byť na uvážení lekára a dojčiacej matky.

Fertilita
Štúdie na zvieratách nenaznačujú poruchy plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Celkový profil bezpečnosti Gadovistu sa zakladá na údajoch s viac ako 6 300 pacientmi v klinických skúšaniach a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie na liek (≥0,5 %) u pacientov, ktorým sa podal Gadovist sú bolesť hlavy, nauzea a závrat.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým sa podal Gadovist sú zastavenie srdca, syndróm akútnej respiračnej tiesne / pľúcny edém a závažné anafylaktoidné reakcie (vrátane zastavenia dýchania a anafylaktického šoku).

Zriedkavo sa pozorovali oneskorené anafylaktoidné alebo ďalšie idiosynkratické reakcie (po hodinách až niekoľkých dňoch) (pozri časť 4.4).

Väčšina nežiaducich účinkov bola miernej až stredne závažnej intenzity.

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce účinky pozorované po podaní Gadovistu. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (MedDRA). Na popis určitej reakcie, jej synoným a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA.

Nežiaduce účinky z klinických skúšaní sú klasifikované podľa ich frekvencií. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: časté ≥1/100 až <1/10, menej časté ≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé ≥1/10 000 až <1/1 000. Nežiaduce účinky identifikované iba po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemožno odhadnúť frekvenciu sú uvedené ako „neznáme“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach alebo po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorým sa podal Gadovist

	Frekvencia			
Trieda orgánového systému	**Časté**	**Menej časté**	**Zriedkavé**	**Neznáme**
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita / anafylaktoidná reakcia*[#] (napr. anafylaktoidný šok[§]*, zlyhanie krvného obehu[§]*, zastavenie dýchania[§]*, bronchospazmus[§], cyanóza[§], orofaryngeálny opuch[§]*, laryngeálny edém[§], hypotenzia*, zvýšený tlak krvi[§], bolesť na hrudi[§], žihľavka, edém tváre, angioedém[§], konjunktivitída[§], edém očných viečok, nával tepla, hyperhidróza[§], kašeľ[§], kýchanie[§],		

		pocit pálenia[§], bledosť[§])		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Závrat Dysgeúzia Parestézie	Strata vedomia* Záchvaty kŕčov Parosmia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Tachykardia Palpitácie	Zastavenie srdca*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Dyspnoe*		Syndróm akútnej respiračnej tiesne (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)*[1] Pľúcny edém*[1]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Vracanie	Sucho v ústach	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytém Pruritus (vrátane celkového svrbenia) Vyrážka (vrátane celkovej, makulárnej, papulárnej, svrbivej vyrážky)		Nefrogénna systémová fibróza (NSF)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcie v mieste vpichu[0] Pocit horúčavy	Celkový pocit choroby Pocit chladu	

[1] Tieto nežiaduce reakcie boli hlásené v kontexte hypersenzitívnych reakcií aj bez nich.
***** Hlásili sa život ohrozujúce a/alebo smrteľné následky týchto nežiaducich reakcií
[#] Žiaden z jednotlivých symptómov nežiaducich reakcií z klinických skúšaní, uvedených pri termíne „Hypersenzitivita/anafylaktoidná reakcia“ nedosahuje frekvenciu výskytu vyššiu ako „zriedkavá“ (okrem žihľavky)
[§] Hypersenzitivita/anafylaktoidné reakcie identifikované iba po uvedení lieku na trh (frekvencia neznáma)
[0] Reakcie v mieste vpichu (rôzne druhy) zahŕňajú nasledovné termíny: extravazácia v mieste podania injekcie, pálenie v mieste podania injekcie, chlad v mieste podania injekcie, teplo v mieste podania injekcie, erytém alebo vyrážka v mieste podanie injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie

Pacienti s alergickou predispozíciou majú hypersenzitívne reakcie častejšie než iní pacienti.

Po podaní Gadovistu sa hlásili ojedinelé prípady nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF) (pozri časť 4.4).

Po podaní Gadovistu sa pozorovali výkyvy ukazovateľov renálnej funkcie, vrátane vzostupu hladiny kreatinínu v sére.

Pediatrická populácia
Na základe dvoch štúdií fázy I/III s jednorazovou dávkou u 138 osôb vo veku 2-17 rokov a u 44 osôb vo veku 0-<2 roky (pozri časť 5.1) sa preukázalo, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí každého veku (vrátane donosených novorodencov) sa zhoduje s profilom nežiaducich účinkov liečiva známym u dospelých. Údaje sa potvrdili štúdiou fázy IV, ktorá zahŕňala viac ako 1 100 pediatrických pacientov a sledovaním po uvedení na trh.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Maximálna jednorazová denná dávka testovaná u ľudí predstavuje 1,5 mmol gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti.
Doteraz sa počas klinického používania nehlásili žiadne prejavy intoxikácie z predávkovania.

V prípade neúmyselného predávkovania sa z preventívnych dôvodov odporúča monitorovanie kardiovaskulárneho systému (vrátane EKG) a kontrola funkcie obličiek.

U pacientov s insuficienciou obličiek možno v prípade predávkovania Gadovist odstrániť hemodialýzou. Po 3 hemodialýzach sa z organizmu odstráni približne 98 % látky. Neexistujú však dôkazy, že hemodialýza je vhodná na prevenciu nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Paramagnetické kontrastné látky. ATC kód : V08CA09

Mechanizmus účinku
Zvýšenie kontrastu umožňuje gadobutrol, neiónový komplex obsahujúci trojmocné gadolínium (III) a makrocyklický ligand, kyselinu dihydroxy-hydroxymetylpropyl-tetraazacyklododekán-trioctovú (butrol).

Farmakodynamické účinky
Relaxivita gadobutrolu, meraná *in vitro* v ľudskej krvi/plazme za fyziologických podmienok a pri klinicky relevantných intenzitách magnetického poľa (1,5 a 3,0 T), je v rozsahu 3,47-4,97 l/mmol/s.
Pri klinických dávkach vyššie uvedená relaxivita gadobutrolu spôsobuje skracovanie relaxačných časov protónov v tkanivovej vode.

Stabilita komplexu gadobutrolu sa skúmala *in vitro* za fyziologických podmienok (v natívnom ľudskom sére pri pH 7,4 a 37 °C) počas 15 dní. Množstvo iónov gadolínia uvoľnených z gadobutrolu bolo pod kvantifikačným limitom 0,1 mol% celkového gadolínia, čo dokazuje vysokú stabilitu komplexu gadobutrolu za testovaných podmienok.

Klinická účinnosť
V pivotnej štúdii zobrazovania pečene fázy III dosahovala priemerná citlivosť v kombinovanej pred- a postkontrastnej MRI u pacientov, ktorým sa podával Gadovist hodnotu 79 % a špecifickosť dosahovala hodnotu 81 % pre detekciu lézií a klasifikáciu suspektných malígnych lézií pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch).

V pivotnej štúdii zobrazovania obličiek fázy III dosahovala priemerná citlivosť hodnotu 91% (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 85 % (analýza založená na údajoch o léziách) pre klasifikáciu malígnych a benígnych lézií obličiek. Priemerná špecifickosť v analýze založenej na údajoch o pacientoch bola 52 % a v analýze založenej na údajoch o léziách 82 %.

Zvýšenie citlivosti z predkontrastnej fázy pre kombinovanú pred- a postkontrastnú MRI pre pacientov liečených Gadovistom dosahovalo hodnotu 33 % v štúdii zobrazovania pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 18 % v štúdii zobrazovania obličiek (analýza založená na údajoch o pacientoch ako aj analýza založená na údajoch o léziách). Zvýšenie špecifickosti z predkontrastnej fázy pre kombinovanú pred- a postkontrastnú MRI v štúdii zobrazovania pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) dosahovalo hodnotu 9 %, pričom v štúdii zobrazovania obličiek nedošlo k žiadnemu zvýšeniu špecifickosti (analýza založená na údajoch o pacientoch aj analýza založená na údajoch o léziách). Všetky výsledky predstavujú priemerné výsledky získané v štúdiách s hodnotiteľmi v podmienkach zaslepenia.

V štúdii dizajnovanej ako intraindividuálne prekrížené (crossover) porovnanie sa Gadovist porovnával s meglumínium-gadoterátom (oba v dávke 0,1 mmol/kg) u 132 pacientov pri vizualizácii zvýraznených cerebrálnych neoplastických lézií.
Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola celková preferencia buď Gadovistu alebo meglumínium-gadoterátu mediánom hodnotiteľov v podmienkach zaslepenia. Superioritu Gadovistu demonštrovala hodnota p=0,0004. Preferencia Gadovistu bola stanovená u 42 pacientov (32%) v porovnaní s celkovou preferenciou pre meglumínium-gadoterát u 16 pacientov (12%). U 74 pacientov (56 %) sa nestanovila preferencia pre žiadnu z uvedených kontrastných látok.
V sekundárnych premenných sa podiel mozgových lézií zistil štatisticky vyšší pre Gadovist ($p < 0,0003$). Zvýšenie kontrastu bolo u Gadovistu v porovnaní s meglumínium-gadoterátom percentuálne vyššie, so štatisticky významným rozdielom u hodnotiteľov v podmienkach zaslepenia ($p < 0,0003$). Pomer kontrastu k šumu ukázal vyššiu priemernú hodnotu pre Gadovist (129) v porovnaní s meglumínium-gadoterátom (98). Rozdiel nebol štatisticky významný.

V štúdii dizajnovanej ako intraindividuálne prekrížené (crossover) porovnanie sa gadobutrol v zníženej dávke 0,075 mmol/kg porovnával s meglumínium-gadoterátom v jeho štandardnej dávke 0,1 mmol/kg pre MRI kontrastné vyšetrenie CNS u 141 pacientov so zvýraznenými léziami CNS na MRI zosilnenej meglumínioum-gadoterátom. Primárne premenné zahŕňali zvýšenie kontrastu lézií, morfológiu lézií a vymedzenie hraníc lézií. Snímky boli analyzované tromi nezávislými zaslepenými hodnotiteľmi.
U všetkých troch primárnych premenných (aspoň 80 % zachovaného účinku) bola na základe priemerného hodnotiteľa preukázaná neinferiorita oproti meglumínium-gadoterátu, pokiaľ ide o stupeň zlepšenia oproti zobrazovaniu bez zvýšenia kontrastu. Priemerný počet lézií zistených gadobutrolom (2,14) a gadoterátom (2,06) bol podobný.

Pediatrická populácia
Vykonali sa dve štúdie fázy I/III s jednorazovou dávkou, so 138 pediatrickými pacientmi na vyšetrenie CNS, pečene a obličiek s použitím CE-MRI alebo vyšetrenie s použitím CE-MRA a so 44 pacientmi vo veku 0-<2 roky (vrátane donosených novorodencov) na rutinné vyšetrenie ktorejkoľvek časti tela s použitím CE-MRI. Diagnostická účinnosť a zvýšenie diagnostickej spoľahlivosti sa preukázali vo všetkých parametroch hodnotených v štúdiách a medzi pediatrickými vekovými skupinami a dospelými sa nepozorovali rozdiely. Gadovist bol v týchto štúdiách dobre tolerovaný s rovnakým bezpečnostným profilom gadobutrolu ako u dospelých.

Klinická bezpečnosť
V rozsiahlom medzinárodnom prospektívnom neintervenčnom skúšaní (GARDIAN) sa hodnotili druh a frekvencia nežiaducich reakcií po podaní Gadovistu v rôznych indikáciách. Populácia pre hodnotenie bezpečnosti zahŕňala 23 708 pacientov všetkých vekových skupín vrátane detí (n = 1 142; 4,8 %) a starších osôb (n = 4 330; 18,3 % vo veku od 65 do <80 rokov a n = 526; 2,2 % vo veku ≥ 80 rokov). Medián veku bol 51,9 rokov.
202 pacientov (0,9 %) hlásilo celkom 251 nežiaducich udalostí (AE, *adverse event*) a 170 pacientov (0,7 %) hlásilo 215 udalostí klasifikovaných ako nežiaduce reakcie (ADR, *adverse drug reaction*), z ktorých väčšina (97,7 %) mala miernu až stredne silnú intenzitu.

Najčastejšie dokumentovanými ADR boli nauzea (0,3 %), vracanie (0,1 %) a závraty (0,1 %). Miera ADR bola 0,9 % u žien a 0,6 % u mužov. Neboli zistené žiadne rozdiely v miere ADR vo vzťahu k dávke gadobutrolu. Štyria zo 170 pacientov s ADR (0,02 %) mali závažnú nežiaducu udalosť, pričom jedna udalosť (anafylaktický šok) skončila fatálne.
V pediatrickej populácii boli AE hlásené u 8 z 1 142 (0,7 %) detí. U šiestich detí boli tieto AE klasifikované ako nežiaduce reakcie (0,5 %).

Porucha funkcie obličiek
V prospektívnej farmakoepidemiologickej štúdii (GRIP) na vyhodnotenie rozsahu potenciálneho rizika rozvoja NSF u pacientov s poruchou funkcie obličiek dostalo Gadovist v štandardnej dávke schválenej pre CE-MRI 908 pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie obličiek.
Všetci pacienti, vrátane 234 so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), ktorí nedostávali iné GBCA, boli v priebehu dvoch rokov sledovaní kvôli prejavom a príznakom NSF.
U žiadneho pacienta zaradeného do štúdie sa NSF nerozvinula.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia
Po intravenóznom podaní sa gadobutrol rýchlo distribuuje v mimobunkovom priestore. Väzba na plazmatické bielkoviny je zanedbateľná. Farmakokinetika gadobutrolu u ľudí je závislá od dávky. Po dávkach do 0,4 mmol gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti hladina v plazme klesá v dvoch fázach. Pri dávke 0,1 mmol gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti bola 2 minúty po injekčnej aplikácii zmeraná priemerná hodnota 0,59 mmol gadobutrolu/l plazmy a 60 minút po injekčnej aplikácii hodnota 0,3 mmol gadobutrolu/l plazmy.

Biotransformácia
V plazme ani moči sa nenašli žiadne metabolity.

Eliminácia
Do dvoch hodín sa vylúčilo močom viac než 50 % a do 12 hodín viac než 90 % podanej dávky s priemerným terminálnym polčasom 1,8 hodiny (1,3-2,1 hodiny), čo korešponduje s rýchlosťou vylučovania v obličkách. Pri dávke 0,1 mmol gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti sa do 72 hodín po podaní vylúčilo priemerne 100,3±2,6 % dávky. U zdravých osôb je obličkový klírens gadobutrolu 1,1 až 1,7 ml min^{-1} kg^{-1}, takže je porovnateľný s obličkovým klírensom inulínu, čo naznačuje fakt, že gadobutrol sa vylučuje hlavne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Menej ako 0,1 % dávky sa vylučuje stolicou.

Charakteristiky u osobitných skupín pacientov

Pediatrická populácia
Farmakokinetika gadobutrolu je u pediatrickej populácie do 18 rokov a u dospelých podobná (pozri časť 4.2).
Vykonali sa dve štúdie fázy I/III s jednorazovou dávkou u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov. Farmakokinetika sa vyhodnotila u 130 pediatrických pacientov vo veku 2-<18 rokov a u 43 pediatrických pacientov do 2 rokov (vrátane donosených novorodencov).
Ukázalo sa, že farmakokinetický profil (PK) gadobutrolu u detí každého veku je podobný ako u dospelých, čo má za následok podobné hodnoty pre plochu pod krivkou (AUC), plazmatický klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť (CL_{tot}) a distribučný objem (Vss) ako aj eliminačný polčas a rýchlosť vylučovania.
Približne 99% (medián) dávky sa vylúčilo močom do 6 hodín (v skupine pacientov vo veku 2-18 rokov).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)
Z dôvodu vekom podmienených fyziologických zmien funkcie obličiek sa u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a starších) zvýšila systémová expozícia o približne 33 % (muži) a 54 %

(ženy) a terminálny polčas o približne 33 % (muži) a 58 % (ženy). Plazmatický klírens sa znížil o približne 25 % (muži) respektíve o 35 % (ženy). Vylúčenie podanej dávky močom bolo u všetkých dobrovoľníkov ukončené po 24 hodinách a medzi staršími a mladšími zdravými dobrovoľníkmi neboli žiadne rozdiely.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek je z dôvodu zníženej glomerulárnej filtrácie predĺžený polčas gadobutrolu v sére. U pacientov so stredne závažnou poruchou ($80>CL_{CR}>30$ ml/min) bol priemerný terminálny polčas predĺžený na 5,8 hodiny a u pacientov so závažnou poruchou bez dialýzy ($CL_{CR}<30$ ml/min) predĺžený na 17,6 hodiny. Priemerný sérový klírens sa znížil na 0,49 ml/min/kg u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou ($80>Cl_{CR}>30$ ml/min) a na 0,16 ml/min/kg u pacientov so závažnou poruchou bez dialýzy ($CL_{CR}<30$ ml/min). U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo úplné vylúčenie látky močom v priebehu 72 hodín. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa asi 80 % podanej dávky vylúčilo močom v priebehu 5 dní (pozri tiež časti 4.2 a 4.4).
U pacientov, u ktorých sa vyžaduje dialýza sa gadobutrol takmer úplne vylúčil zo séra po troch dialýzach.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Opakované intravenózne podávanie v štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobilo spomalenie embryonálneho vývinu u potkanov a králikov a zvýšenú embryonálnu úmrtnosť u potkanov, králikov a opíc pri hladinách dávok 8 až 16-násobne prevyšujúcich (na základe plochy telesného povrchu) alebo 25 až 50-násobne prevyšujúcich (na základe telesnej hmotnosti) diagnostickú dávku u ľudí. Nie je známe, či tieto účinky môžu byť vyvolané aj jednorazovým podaním.

Štúdie toxicity s jednorazovými a opakovanými dávkami u novonarodených a nedospelých potkanov neodhalili osobitné riziko pre použitie u detí každého veku, vrátane donosených novorodencov a dojčiat.

Izotopom značený gadobutrol, podaný intravenózne samiciam potkanov, prechádzal mliekom do novorodencov v množstve nižšom ako 0,1 % podanej dávky.

U potkanov sa zistila veľmi nízka absorpcia po perorálnom podaní a na základe frakcie dávky vylúčenej močom predstavuje asi 5 %.

V predklinických farmakologických štúdiách kardiovaskulárnej bezpečnosti sa pozorovalo v závislosti od podanej dávky prechodné zvýšenie krvného tlaku a kontraktility myokardu. Tieto účinky sa u ľudí nepozorovali.

Environmentálne štúdie ukázali, že perzistencia a mobilita kontrastných látok na báze gadolínia (GBCAs, gadolinium-based contrast agents) naznačuje potenciál pre distribúciu vo vodnom stĺpci a možnú distribúciu do podzemných vôd.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sodná soľ kalkobutrolu
trometamol
kyselina chlorovodíková 1 N (na úpravu pH)

voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky (naplnená injekčná striekačka)
3 roky (náplň)

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu:
Všetok injekčný roztok, ktorý sa nepoužil pri jednom vyšetrení, sa musí zlikvidovať. Chemická, fyzikálna a mikrobiologická stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote 20 – 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak nie je možné okamžité použitie, za dobu uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené naplnené injekčné striekačky:
Jedna 10 ml naplnená injekčná striekačka (zo skla typu I) s piestovou zátkou (z chlórbutylkaučuku) a krytom hrotu striekačky (z chlórbutylkaučuku) obsahuje 5 ml, 7,5 ml alebo 10 ml injekčného roztoku.

Jedna 17 ml naplnená injekčná striekačka (zo skla typu I) s piestovou zátkou (z chlórbutylkaučuku) a krytom hrotu striekačky (z chlórbutylkaučuku) obsahuje 15 ml injekčného roztoku.

Jedna 20 ml naplnená injekčná striekačka (zo skla typu I) s piestovou zátkou (z chlórbutylkaučuku) a krytom hrotu striekačky (z chlórbutylkaučuku) obsahuje 20 ml injekčného roztoku.

Plastové naplnené injekčné striekačky:
Jedna 10 ml naplnená injekčná striekačka (z cyklo-olefín polyméru) s piestovou zátkou (zo silikonizovaného bromobutylu) a krytom hrotu striekačky (z termoplastického elastoméru) obsahuje 5 ml, 7,5 ml alebo 10 ml injekčného roztoku.

Jedna 20 ml naplnená injekčná striekačka (z cyklo-olefín polyméru) s piestovou zátkou (zo silikonizovaného bromobutylu) a krytom hrotu striekačky (z termoplastického elastoméru) obsahuje 15 ml alebo 20 ml injekčného roztoku.

Náplň:
Jedna 65 ml náplň (z cyklo-olefín polyméru) s piestovou zátkou (z polyizoprénu, typu I, potiahnutou silikónovým olejom), krytom hrotu valca (z chlórbutylovej gumy), tvrdým telom (z polykarbonátu), ochranným krytom (z polypropylénu) a otočnou poistkou (z polykarbonátu) obsahuje 15, 20 alebo 30 ml injekčného roztoku.

Veľkosť balenia:
1 a 5 naplnených injekčných striekačiek
1 a 5 náplní

Nemocničné balenie:
5 naplnených injekčných striekačiek 5; 7,5; 10; 15; 20 ml injekčného roztoku
5 naplnených náplní s 15, 20, 30 ml injekčného roztoku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok roztok, ktorý sa nepoužil pri jednom vyšetrení, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Na záznam z vyšetrenia pacienta sa má nalepiť odlepovací označovací štítok z naplnených injekčných striekačiek/náplní, aby bolo možné presne zaznamenať, ktorá kontrastná látka obsahujúca gadolínium sa použila. Má sa zaznamenať aj použitá dávka. Ak sa používa elektronická zdravotná dokumentácia, má sa do záznamu z vyšetrenia pacienta zaznamenať názov lieku, číslo šarže a použitá dávka.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

48/0090/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. októbra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026