

Katalog

ČÁST 13: Paramagnetická kontrastní látka – 604,72 mg/ml -
předplněná injekční stříkačka

GADOVIST

Velikost balení 7,5 ml

Kód SÚKL 0207745

Objednací číslo 80474173

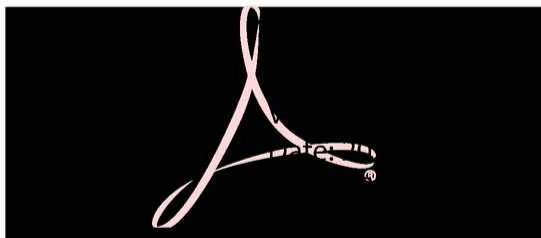
A

GADOVIST

Velikost balení 10 ml

Kód SÚKL 0207746

Objednací číslo 80474203



Ing. Václav Vlk, prokurista BAYER s.r.o.

Sp. zn. sukls302460/2019
a k sp. zn. sukls233906/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadovist 1 mmol/ml injekční roztok
Gadovist 1 mmol/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 1 mmol gadobutrolu (ekvivalentní 604,72 mg gadobutrolum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Bezbarvý až slabě nažloutlý, čirý roztok, prakticky prostý částí.

Fyzikálně chemické vlastnosti 1 mmol/ml injekčního roztoku Gadovistu jsou uvedeny níže:

Osmolalita při 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Osmolarita při 37 °C: 1117 mOsm/l roztoku

pH roztoku: 6,6 – 8,0

Viskozita při 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Použití Gadovistu je indikováno u dospělých a u dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) k:

- zesílení kontrastu při kraniální a spinální magnetické rezonanci (MRI),
- kontrastnímu snímkování MRI dalších částí těla: jater, ledvin,
- zesílení kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

Gadovist může být také použit k MRI snímkování patologických změn v rámci celého těla.

Gadovist usnadňuje vizualizaci abnormálních struktur nebo lézí a pomáhá rozlišit zdravou a patologickou tkáň.

Přípravek Gadovist má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné a není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Gadovist by měl být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří mají klinické zkušenosti s metodou MRI.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenóznímu podání.

Po podání by měl být pacient pod dohledem nejméně půl hodiny, protože zkušenosti ukazují, že většina nežádoucích účinků se vyskytne v této době (viz bod 4.4).

Dávkování

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely.

Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

Dospělí:

Dávkování závisí na indikaci. Jedna intravenózní injekce Gadovistu s dávkou 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti je většinou dostačující. Celková maximální dávka Gadovistu, která může být podána, je 0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti (ekvivalentní 0,3 ml Gadovistu /kg tělesné hmotnosti).

▪ Celotělová MRI (kromě MRA)

Podání Gadovistu v dávce 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti je obvykle dostačující k zodpovězení klinických otázek.

Doplňující doporučení k dávkování pro kraniální a spinální MRI

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol na kilogram tělesné hmotnosti (mmol/kg tělesné hmotnosti). To odpovídá 0,1 ml 1M roztoku/kg tělesné hmotnosti.

Pokud silné klinické podezření na lézi trvá i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace o počtu, velikosti nebo rozsahu lézi mohla ovlivnit management nebo terapii pacienta, může podání další injekce Gadovistu s dávkou 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti - 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti během 30 minut od první injekce přispět ke zvýšení diagnostického přínosu vyšetření.

▪ CE-MRA:

Snímkování jednoho zorného pole (FOV):

7,5 ml u pacientů do tělesné hmotnosti 75 kg

10 ml u pacientů s tělesnou hmotností 75 kg a více

(odpovídá dávce 0,1 - 0,15 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Snímkování více zorných polí:

15 ml u pacientů s tělesnou hmotností do 75 kg

20 ml u pacientů s tělesnou hmotností 75 kg a více

(odpovídá dávce 0,2 - 0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Speciální populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se Gadovist podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky (viz bod 4.4). Jestliže je Gadovist nutné podat, je třeba, aby dávka nepřevýšila 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce Gadovistu opakovat dříve, než interval mezi injkcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Pediatrická populace

U dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) se doporučuje dávka 0,1 mmol gadobutrolu na kg tělesné hmotnosti (což je ekvivalent 0,1 ml Gadovistu na kg tělesné hmotnosti) pro všechny indikace (viz bod 4.1).

Novorozenci do 4 týdnů věku a kojenci do 1 roku věku

Vzhledem k nezralosti renálních funkcí u novorozenců do 4 týdnů věku a kojenců do 1 roku věku by měl být Gadovist u těchto pacientů používán pouze po pečlivém uvážení v dávce nepřekračující 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření by neměla být použita více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání by injekce Gadovistu neměly být opětovně podávány, pokud není interval mezi injekcemi alespoň 7 dní.

Starší osoby (ve věku 65 let a více)

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz oddíl 4.4).

Další pokyny naleznete v části „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním“.

Potřebná dávka je podávána intravenózně jako injekce bolusu.

Při perfuzním vyšetření mozku je doporučováno použití injektoru.

Kontrastní snímkování MRI lze provádět ihned poté (krátce po injekci podle používaných pulzních sekvencí a vyšetřovacího protokolu).

Optimálního zesílení signálu je dosaženo během první pasáže tepnami při CE-MRA a během asi 15 minut po injekci Gadovistu při vyšetřování CNS (čas závisí na typu léze/tkáně).

Ke kontrastnímu vyšetření jsou zvláště vhodné T1-vážené skenovací sekvence.

4.3 Kontraindikace

Pro použití Gadovistu neexistuje žádná absolutní kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při aplikaci Gadovistu do žil s malým průměrem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou zarudnutí a otok.

Při použití Gadovistu platí také obvyklé bezpečnostní požadavky aplikované u magnetické rezonance, zejména pak vyloučení feromagnetických materiálů.

Hypersenzitivita

V případě pacientů, u kterých se v minulosti projevila hypersenzitivita na Gadovist, je zapotřebí obzvláště pečlivě zvážit poměr přínosu-rizika.

Stejně jako jiné intravenózně podávané kontrastní látky může Gadovist vyvolat anafylaktoidní/hypersenzitivní nebo jiné idiosynkratické reakce, charakterizované kardiovaskulárními, respiračními nebo kožními projevy, které mohou zahrnovat i vážné reakce včetně šoku. Obecně platí, že pacienti s kardiovaskulárním onemocněním jsou náchylnější k závažným nebo dokonce fatálním hypersenzitivním reakcím.

Riziko hypersenzitivních reakcí může být vyšší v případě:

- předchozí reakce na kontrastní látky
- bronchiálního astmatu v anamnéze
- alergických reakcí v anamnéze

U pacientů s predispozicí k alergiím musí být rozhodnutí o podání Gadovistu podloženo pečlivým zvážením poměru přínosu-rizika.

Většina těchto reakcí nastane během půl hodiny po podání. Proto se doporučuje po podání pacienta sledovat.

Je nutné zajistit léky k léčbě hypersenzitivních reakcí stejně jako dostupné zařízení pro urgentní stavy (viz bod 4.2).

Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech). (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Před podáním Gadovistu se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Existují zprávy o nefrogenní systémové fibróze (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů se závažnou, akutní nebo chronickou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zvláštní riziko je u pacientů podstupujících transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater Gadovist podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza. krátce po podání Gadovistu, může být vhodným postupem k odstranění Gadovistu z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

Novorozenci a kojenci

Vzhledem k nezralosti renálních funkcí u novorozenců do 4 týdnů věku a kojenců do 1 roku věku by měl být Gadovist u těchto pacientů používán pouze po pečlivém uvážení.

Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadobutrolu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů starších 65 let screeningové vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Záchvaty

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium je nutno postupovat se zvláštní opatrností u pacientů s nízkým prahem ke spuštění záchvatů.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (na základě průměrného množství podávaného 70 kg pacientovi), to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o podávání gadobutrolu těhotným ženám.

Studie provedené na zvířatech neodhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání klinicky relevantních dávek. Možné riziko pro člověka není známo. Gadovist se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití gadobutrolu.

Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání Gadovistu v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

Fertilita

Studie provedené na zvířatech neodhalily poruchu fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil Gadovistu je založen na výsledcích klinických studií, kterých se účastnilo více než 6 300 pacientů, a na postmarketingovém sledování.

U pacientů, kterým byl podán Gadovist, jsou nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky ($\geq 0,5 \%$) bolest hlavy, nevolnost a závrať.

Nejvýznamnějšími nežádoucími reakcemi, které byly u pacientů po podání Gadovistu pozorovány, jsou srdeční zástava a závažné anafylaktoidní reakce (včetně zástavy dechu a anafylaktického šoku).

Ve vzácných případech byly pozorovány opožděné alergické reakce (po několika hodinách i po několika dnech) (viz bod 4.4).

Většina pozorovaných nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Nežádoucí účinky pozorované po podání Gadovistu jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou klasifikovány dle tříd orgánových systémů (MedDRA verze 12.1). K popisu jednotlivých reakcí, jejich synonym a souvisejících stavů jsou použity nejvhodnější termíny MedDRA.

Nežádoucí účinky, pozorované v klinických studiích, jsou klasifikovány podle frekvence výskytu.

Skupiny jsou podle frekvence výskytu definovány jako: časté $\geq 1/100$ až $<1/10$; méně časté $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$. Nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze v postmarketingovém sledování a pro které frekvence výskytu nemůže být určena, jsou uvedeny v kategorii „není známo“.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zaznamenané u pacientů, kterým byl podán Gadovist, v rámci klinických studií nebo během postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita/ anafylaktoidní reakce* (např. anafylaktoidní šok [§] , cirkulační kolaps [§] , dechová zástava [§] , pulmonární edém [§] , bronchospasmus [§] , cyanóza [§] , orofaryngeální otok [§] , laryngeální otok [§] , hypotenze [§] , vzestup krevního tlaku [§] , bolest na prsou [§] , kopřivka, otok obličeje, angioedém [§] , konjunktivitida [§] , otok očních víček, návaly horka, hyperhidróza [§] , kašel [§] , kýchání [§] , pocit pálení [§] , bledost [§])		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Parestézie, Dysgeusie	Parosmie Ztráta vědomí* Křeče	
Srdeční poruchy			Tachykardie Palpitace	Srdeční zástava*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe*		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	Sucho v ústech	

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Erytém Pruritus (včetně celkového pruritu) Vyrážka (včetně celkové, makulární, papulární, pruritické vyrážky)		Nefrogenní systémová fibróza (NSF)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu injekce ^o Pocit návalů horka	Pocit chladu Malátnost	

* U těchto nežádoucích účinků byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy.

^o Žádný z individuálních symptomů nežádoucích účinků uvedených jako hypersenzitivní/anafylaktoidní reakce zjištěných v klinických studiích nedosáhl frekvence výskytu vyšší než vzácné (kromě kopřivky).

[§] Hypersenzitivní/anafylaktoidní reakce, zaznamenané pouze během postmarketingového sledování, frekvence výskytu není známa.

^o Reakce v místě injekce (různé formy) zahrnuje následující termíny: extravazace v místě injekce, pálení v místě injekce, pocit chladu v místě injekce, pocit tepla v místě injekce, podráždění nebo vyrážka v místě injekce, bolest v místě injekce, hematom v místě injekce.

Pacienti se sklony k alergiím trpí častěji než ostatní hypersenzitivními reakcemi (viz bod 4.4).

Byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po Gadovistu, většinou u pacientů, u nichž byly podány i jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium (viz bod 4.4).

Po podání Gadovistu bylo pozorováno kolísání parametrů funkce ledvin a to včetně zvýšení sérového kreatininu.

Pediatrická populace

Na základě dvou studií fáze I/III po jednorázovém podání u 138 subjektů ve věku 2 - 17 let a 44 subjektů ve věku 0 - <2 roky (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) jsou stejné jako profil nežádoucích účinků známý u dospělých. Toto bylo potvrzeno ve studii fáze IV s více než 1 100 pediatrickými pacienty a na základě postmarketinkového sledování.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jednorázová dávka gadobutrolu byla až do výše 1,5 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti tolerována dobře.

Až dosud nebyly během klinického použití zaznamenány žádné známky intoxikace z předávkování.

V případě neadekvátního předávkování se doporučuje pro jistotu zajistit sledování kardiovaskulárních parametrů (včetně EKG) a kontrolu funkce ledvin.

Gadovist může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF). Během 3 dialýz je z těla odstraněno přibližně 98 % látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Paramagnetická kontrastní látka, gadobutrol

ATC kód: V08C A09

Mechanismus účinku

Kontrastní účinky zajišťuje gadobutrol, neionický komplex, který se skládá z trojmocného gadolinia (III) a makrocyclického ligandu butrolu (kyselina dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyklododekan-trioctová).

Farmakodynamické účinky

Relaxivita gadobutrolu, měřená *in vitro* v lidské krvi/plazmě za fyziologických podmínek a při klinicky relevantních silách magnetického pole (1,5 a 3,0 T), je v rozmezí 3,47 – 4,97 l/mmol/s.

Při klinických dávkách vysoká relaxivita gadobutrolu způsobuje zkracování relaxačních časů protonů v tkáňové vodě.

Jestliže jsou při protonové magnetické rezonanci použity T₁-vážené sekvence, vede zkrácení relaxačního času spinové mřížky excitovaného atomového jádra, indukované gadoliniovým iontem, k zesílení intenzity signálu a následně i k zesílení kontrastu určité tkáně. Nicméně při T₂-vážených sekvencích vedou nehomogenity lokálního magnetického pole, indukované velkým magnetickým momentem gadolinia a velkou koncentrací (při bolusu injekce), k poklesu signálu.

Stabilita komplexů gadobutrolu byla zkoumána *in vitro* za fyziologických podmínek (nativní lidské sérum při pH 7,4 a 37 °C) po dobu 15 dnů. Množství iontů gadolinia uvolněných z gadobutrolu bylo pod kvantifikačním limitem 0,1 mol% celkového gadolinia, což prokazuje vysokou stabilitu komplexu gadobutrolu za testovaných podmínek.

Klinická účinnost

Ve studii navržené jako intraindividuální crossover srovnání byl Gadovist srovnáván s gadoterát megluminem (oba v dávce 0,1 mmol/kg) při vizualizaci cerebrálních neoplastických lézí u 132 pacientů.

Primární cílový parametr účinnosti byla celková preference zaslepeným posuzovatelem buď pro Gadovist nebo gadoterát meglumin. Převaha pro Gadovist byla prokázána pomocí p-hodnoty 0,0004. Preference pro Gadovist byla uvedena u 42 pacientů (32%) ve srovnání s celkovou preferencí pro

gadoterát meglumin u 16 pacientů (12%). U 74 pacientů (56%) nebyla udána preference pro jednu ani druhou kontrastní látku.

Pro sekundární proměnné poměru lesion-to-brain bylo zjištěno, že jsou statisticky významně vyšší pro Gadovist ($p < 0.0003$). Procentuální zvýšení kontrastu bylo vyšší pro Gadovist ve srovnání s gadoterát megluminem se statisticky významným rozdílem pro zaslepeného posuzovatele ($p < 0.0003$).

Poměr contrast-to-noise vykazoval vyšší průměrnou hodnotu pro Gadovist (129) ve srovnání s gadoterát megluminem (98). Rozdíl nebyl statisticky významný.

Pediatrická populace

Byly provedeny dvě studie fáze I/III po jednorázovém podání, studie u 138 pediatrických subjektů navržená pro CE-MRI vyšetření CNS, jater a ledvin nebo CE-MRA a studie u 44 subjektů ve věku 0 - <2 roky (včetně novorozenců) navržená k provedení rutinního CE-MRI vyšetření jakékoliv části těla. Byla prokázána diagnostická účinnost a zvýšení diagnostické spolehlivosti pro všechny parametry hodnocené ve studiích a mezi pediatrickými věkovými skupinami nebyly ve srovnání s dospělými zjištěny rozdíly. Gadovist byl v těchto studiích dobře tolerován se stejným bezpečnostním profilem gadobutrolu jako u dospělých.

Klinická bezpečnost

Typ a frekvence nežádoucích reakcí po podání gadobutrolu v různých indikacích byly hodnoceny v rozsáhlé mezinárodní multicentrické prospektivní neintervenci studii (GARDIAN). Populace pro hodnocení bezpečnosti zahrnovala 23 708 pacientů všech věkových skupin včetně dětí ($n=1142$; 4,8 %) a starších osob ($n=4330$, 18,3 % ve věku od 65 do < 80 let a $n = 526$, 2,2 % ve věku ≥ 80 let). Medián věku byl 51,9 roku.

Celkem 202 pacientů (0,9 %) hlásilo celkově 251 nežádoucích účinků (NÚ), 170 pacientů (0,7 %) hlásilo 215 příhod, které byly kategorizovány jako nežádoucí účinek léčivého přípravku (NÚL), z nichž většina (97,7 %) byly mírné až střední intenzity.

Nejčastěji dokumentovaným NÚL byly nauzea (0,3 %), zvracení (0,1 %) a závrať (0,1 %). Frekvence NÚL byla 0,9 % u žen a 0,6 % u mužů. Ve frekvenci NÚL nebyly žádné rozdíly ve vztahu k dávce gadobutrolu. Čtyři ze 170 pacientů s NÚL (0,02 %) byli postiženi závažnými nežádoucími účinky (ZNÚ), v jednom případě (anafylaktický šok) s fatálním následkem.

V pediatrické populaci byly NÚ hlášeny u 8 z 1142 dětí (0,7 %). U šesti dětí byly tyto NÚ klasifikovány jako NÚL (0,5 %).

Porucha funkce ledvin

V prospektivní farmakoepidemiologické studii (GRIP) ke zhodnocení velikosti potenciálního rizika rozvoje NSF (nefrogenní systémová fibróza) u pacientů s poruchou funkce ledvin dostalo 908 pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin gadobutrol ve standardní dávce schválené pro CE-MRI.

Všichni pacienti, včetně 234 jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), kteří nedostávali jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium, byli sledováni po dobu následujících dvou let ohledně známek a příznaků NSF. U žádného pacienta zařazeného ve studii se NSF nerozvinula.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Gadobutrol se chová v organismu stejně jako jiné velmi hydrofilní biologicky inertní sloučeniny (např. mannitol nebo inulin).

Absorpce a distribuce

Gadobutrol je rychle distribuován do mimobuněčného prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná.

Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti byla průměrná hodnota 0,59 mmol gadobutrolu/l plazmy naměřena 2 minuty po injekci a 0,3 mmol gadobutrolu/l plazmy 60 minut po injekci.

Výzkum na zvířatech:

Průchod placentou byl u králíků nevýrazný, u plodu bylo detekováno 0,01% dávky podané matce.

U kojících potkanů bylo do mléka vyloučeno méně než 0,1% z celkové podané dávky.

Na základě části dávky vyloučené močí bylo u potkanů zjištěno, že po perorálním podání je absorpce velmi malá, přibližně 5%. Enterohepatická cirkulace pozorována nebyla.

Biotransformace

Gadobutrol není metabolizován.

Eliminace

Gadobutrol je eliminován z plazmy, střední konečný poločas je 1,81 hodin (rozpětí 1,33-2,13 hodin).

Gadobutrol je v nezměněné podobě vylučován ledvinami. Extrarenální eliminace je zanedbatelná.

U zdravých osob je ledvinová clearance gadobutrolu 1,1 – 1,7 ml/min·kg a tak je srovnatelná s ledvinovou clearance inulinu, což ukazuje na fakt, že je gadobutrol vylučován hlavně glomerulární filtrací.

Do dvou hodin bylo více než 50 % intravenózně podané dávky vyloučeno v moči.

Gadobutrol byl zcela vyloučen během 24 hodin. Ve stolici bylo vyloučeno méně než 0,1% podané dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika gadobutrolu u lidí je úměrná dávce (např. C_{max} , AUC) a je na dávce nezávislá (např. Vss, $t_{1/2}$).

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

Vzhledem k fyziologickým změnám renální funkce, ke kterým dochází s věkem, byla u zdravých dobrovolníků (ve věku 65 let a starších) pozorována zvýšená systémová expozice o přibližně 33% (u mužů) a 54% (u žen) a prodloužený konečný poločas o 33% (u mužů) a o 58% (u žen). Plazmatická clearance je snížena přibližně o 25% (u mužů) a o 35% (u žen). Veškerá podaná dávka byla do 24 hodin u všech dobrovolníků vyloučena močí, žádný rozdíl mezi staršími zdravými dobrovolníky a mladšími zdravými dobrovolníky zaznamenán nebyl.

Pediatrická populace

Farmakokinetika gadobutrolu u pediatrické populace ve věku ≤ 18 let a u dospělých je podobná (viz bod 4.2).

Byly provedeny dvě studie fáze I/III po jednorázovém podání u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 let. Farmakokinetika byla hodnocena u 130 pediatrických pacientů ve věku 2 - ≤ 18 let a u 43 pediatrických pacientů ve věku ≤ 2 roky (včetně novorozenců).

Bylo prokázáno, že farmakokinetický profil (PK) gadobutrolu u dětí všech věkových skupin je podobný jako u dospělých vedoucí k podobným hodnotám plochy pod křivkou (AUC), celkové plazmatické clearance (CL_{tot}) a distribučního objemu (Vss), stejně jako poločasu eliminace a rychlosti vylučování.

Přibližně 99 % podané dávky (hodnota mediánu) bylo nalezeno v moči během 6 hodin (tato informace byla odvozena z věkové skupiny 2 až ≤ 18 let).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je vzhledem ke snížené glomerulární filtraci sérový poločas prodloužen.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) byl střední konečný poločas prodloužen na 5,8 hodin, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min), kteří nepodstupovali dialýzu, byl dále prodloužen na 17,6 hodin.

Průměrná sérová clearance byla snížena na 0,49 ml/min/kg u pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) a na 0,16 ml/min/kg u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min), kteří nepodstupovali dialýzu.

Celková podaná dávka byla u pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin vyloučena během 72 hodin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo během 5 dnů vyloučeno přibližně 80% podané dávky (viz také body „Dávkování a způsob podání“ a „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

V případě těžké poruchy funkce ledvin může být použití dialýzy nezbytné. U pacientů, u kterých je dialýza nezbytná, byl gadobutrol téměř zcela odstraněn ze séra po 3. dialýze.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity a genotoxicity, po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

▪ Reprodukční toxicita

Opakované intravenózní podávání v reprodukčně toxikologických studiích způsobovalo retardaci vývoje u potkanů a králíků a zvyšovalo úmrtnost embryí u potkanů, králíků a opic při dávkách 8 – 16x (v závislosti na povrchu těla) nebo 25-50x (v závislosti na tělesné hmotnosti) vyšších, než je diagnostická dávka u lidí. Není známo, zda lze tyto účinky vyvolat také jediným podáním látky.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání u novorozenců a mladých potkanů nevedly k závěrům, které by naznačovaly specifické riziko pro použití u dětí všech věkových skupin včetně novorozenců a kojenčů.

Lokální snášenlivost

Experimentální studie lokální snášenlivosti indikovaly, že po jednorázovém podání do blízkosti žíly, podkožním podání a podání do svalu může dojít k mírné lokální reakci v místě podání, po neadekvátním podání do blízkosti žíly.

▪ Bezpečnostní farmakologie

Při preklinických farmakologických studiích kardiovaskulární bezpečnosti bylo v závislosti na dávce pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku a srdeční kontraktility.

Tento účinek u lidí pozorován nebyl.

Environmentální studie prokázaly, že perzistence a mobilita gadoliniem značených kontrastních látek (GBCAs – gadolinium-based contrast agents) naznačuje potenciál pro distribuci ve vodním sloupci a možnou distribuci do podzemních vod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl kalkobutrolu

trometamol

roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l

voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být misen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v neporušeném obalu:
3 roky

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Veškerý roztok, který nebyl během jednoho vyšetření použit, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Zvláštní opatření pro uchovávání sterilního výrobku po otevření jsou popsána v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- a) Skleněná lahvička, chlorobutylová zátka s hliníkovým uzávěrem, plastový kryt, krabička.
Velikost balení: 2 ml, 3 x 2 ml, 7,5 ml, 15 ml, 30 ml
- b) Skleněná předplněná injekční stříkačka, chlorobutylový kryt na injekční stříkačku, plastová odlamovací pojistka krytu, krabička.
Velikost balení: 5 x 7,5 ml, 5 x 10 ml, 5 x 15 ml, 5 x 20 ml
- c) Plastová předplněná injekční stříkačka z cyklo-olefin-polymeru se silikonizovanou brombutylovou pístovou zátkou a krytem z termoplastického elastomeru, krabička.
Velikosti balení: 5 x 7,5 ml, 5 x 10 ml, 5 x 15 ml, 5 x 20 ml
- d) Skleněná infuzní láhev, chlorobutylová zátka s hliníkovým uzávěrem, plastový kryt, krabička.
Velikost balení: 65 ml
- e) Předplněný plastový válec, bezbarvý, z cyclo-olefin-polymeru, silikonizovaný, zátka, pístová zářezka, píst, vrchní uzávěr, krabička
Velikost balení: 15 ml, 20 ml, 30 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vizuální kontrola

Tento léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován.

Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.

Kontrastní látka nespotřebovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Lahvičky

Gadovist odeberte do injekční stříkačky bezprostředně před použitím. Pryžová zátka může být propíchnuta pouze jednou.

Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Předplněné injekční stříkačky

Předplněná injekční stříkačka musí být vyjmuta z obalu a připravena k aplikaci těsně před podáním.

Kryt z jehly předplněné injekční stříkačky musí být sejmut těsně před užitím.

Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Infuzní lahve

Kromě toho platí pro použití infuzní lahve obsahující 65 ml roztoku následující:

Kontrastní látka musí být podávána pomocí automatického injektoru. Je třeba dodržovat pokyny výrobce použitých zařízení.

Další informace viz také bod „Doba použitelnosti“.

Předplněné plastové válce

Podání kontrastní látky musí být provedeno kvalifikovanou osobou, která má k dispozici příslušné zařízení pro podání.

Při všech injekcích kontrastních látek musí být dodržována sterilní technika podání.

Musí být dodržovány pokyny výrobců použitých zařízení.

Kontrastní látka nespotřebovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.

Oddělitelnou část štítku z lahvíček/stříkaček/láhví/předplněných plastových válců je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Injekční roztok: 48/535/00-A/C

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 48/535/00-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 11. 2000

Datum prodloužení registrace: 18. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2020

Sp. zn. sukls302460/2019
a k sp. zn. sukls233906/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadovist 1 mmol/ml injekční roztok
Gadovist 1 mmol/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 1 mmol gadobutrolu (ekvivalentní 604,72 mg gadobutrolum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Bezbarvý až slabě nažloutlý, čirý roztok, prakticky prostý částí.

Fyzikálně chemické vlastnosti 1 mmol/ml injekčního roztoku Gadovistu jsou uvedeny níže:

Osmolalita při 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Osmolarita při 37 °C: 1117 mOsm/l roztoku

pH roztoku: 6,6 – 8,0

Viskozita při 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Použití Gadovistu je indikováno u dospělých a u dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) k:

- zesílení kontrastu při kraniální a spinální magnetické rezonanci (MRI),
- kontrastnímu snímkování MRI dalších částí těla: jater, ledvin,
- zesílení kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

Gadovist může být také použit k MRI snímkování patologických změn v rámci celého těla.

Gadovist usnadňuje vizualizaci abnormálních struktur nebo lézí a pomáhá rozlišit zdravou a patologickou tkáň.

Přípravek Gadovist má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné a není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Gadovist by měl být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří mají klinické zkušenosti s metodou MRI.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenóznímu podání.

Po podání by měl být pacient pod dohledem nejméně půl hodiny, protože zkušenosti ukazují, že většina nežádoucích účinků se vyskytne v této době (viz bod 4.4).

Dávkování

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely.

Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

Dospělí:

Dávkování závisí na indikaci. Jedna intravenózní injekce Gadovistu s dávkou 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti je většinou dostačující. Celková maximální dávka Gadovistu, která může být podána, je 0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti (ekvivalentní 0,3 ml Gadovistu /kg tělesné hmotnosti).

▪ Celotělová MRI (kromě MRA)

Podání Gadovistu v dávce 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti je obvykle dostačující k zodpovězení klinických otázek.

Doplňující doporučení k dávkování pro kraniální a spinální MRI

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol na kilogram tělesné hmotnosti (mmol/kg tělesné hmotnosti). To odpovídá 0,1 ml 1M roztoku/kg tělesné hmotnosti.

Pokud silné klinické podezření na lézi trvá i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace o počtu, velikosti nebo rozsahu lézi mohla ovlivnit management nebo terapii pacienta, může podání další injekce Gadovistu s dávkou 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti - 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti během 30 minut od první injekce přispět ke zvýšení diagnostického přínosu vyšetření.

▪ CE-MRA:

Snímkování jednoho zorného pole (FOV):

7,5 ml u pacientů do tělesné hmotnosti 75 kg

10 ml u pacientů s tělesnou hmotností 75 kg a více

(odpovídá dávce 0,1 - 0,15 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Snímkování více zorných polí:

15 ml u pacientů s tělesnou hmotností do 75 kg

20 ml u pacientů s tělesnou hmotností 75 kg a více

(odpovídá dávce 0,2 - 0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Speciální populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se Gadovist podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky (viz bod 4.4). Jestliže je Gadovist nutné podat, je třeba, aby dávka nepřevýšila 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce Gadovistu opakovat dříve, než interval mezi injkcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Pediatrická populace

U dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) se doporučuje dávka 0,1 mmol gadobutrolu na kg tělesné hmotnosti (což je ekvivalent 0,1 ml Gadovistu na kg tělesné hmotnosti) pro všechny indikace (viz bod 4.1).

Novorozenci do 4 týdnů věku a kojenci do 1 roku věku

Vzhledem k nezralosti renálních funkcí u novorozenců do 4 týdnů věku a kojenců do 1 roku věku by měl být Gadovist u těchto pacientů používán pouze po pečlivém uvážení v dávce nepřekračující 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření by neměla být použita více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání by injekce Gadovistu neměly být opětovně podávány, pokud není interval mezi injekcemi alespoň 7 dní.

Starší osoby (ve věku 65 let a více)

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz oddíl 4.4).

Další pokyny naleznete v části „Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním“.

Potřebná dávka je podávána intravenózně jako injekce bolusu.

Při perfuzním vyšetření mozku je doporučováno použití injektoru.

Kontrastní snímkování MRI lze provádět ihned poté (krátce po injekci podle používaných pulzních sekvencí a vyšetřovacího protokolu).

Optimálního zesílení signálu je dosaženo během první pasáže tepnami při CE-MRA a během asi 15 minut po injekci Gadovistu při vyšetřování CNS (čas závisí na typu léze/tkáně).

Ke kontrastnímu vyšetření jsou zvláště vhodné T1-vážené skenovací sekvence.

4.3 Kontraindikace

Pro použití Gadovistu neexistuje žádná absolutní kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při aplikaci Gadovistu do žil s malým průměrem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou zarudnutí a otok.

Při použití Gadovistu platí také obvyklé bezpečnostní požadavky aplikované u magnetické rezonance, zejména pak vyloučení feromagnetických materiálů.

Hypersenzitivita

V případě pacientů, u kterých se v minulosti projevila hypersenzitivita na Gadovist, je zapotřebí obzvláště pečlivě zvážit poměr přínosu-rizika.

Stejně jako jiné intravenózně podávané kontrastní látky může Gadovist vyvolat anafylaktoidní/hypersenzitivní nebo jiné idiosynkratické reakce, charakterizované kardiovaskulárními, respiračními nebo kožními projevy, které mohou zahrnovat i vážné reakce včetně šoku. Obecně platí, že pacienti s kardiovaskulárním onemocněním jsou náchylnější k závažným nebo dokonce fatálním hypersenzitivním reakcím.

Riziko hypersenzitivních reakcí může být vyšší v případě:

- předchozí reakce na kontrastní látky
- bronchiálního astmatu v anamnéze
- alergických reakcí v anamnéze

U pacientů s predispozicí k alergiím musí být rozhodnutí o podání Gadovistu podloženo pečlivým zvážení poměru přínosu-rizika.

Většina těchto reakcí nastane během půl hodiny po podání. Proto se doporučuje po podání pacienta sledovat.

Je nutné zajistit léky k léčbě hypersenzitivních reakcí stejně jako dostupné zařízení pro urgentní stavy (viz bod 4.2).

Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech). (viz bod 4.8).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Před podáním Gadovistu se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Existují zprávy o nefrogenní systémové fibróze (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů se závažnou, akutní nebo chronickou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zvláštní riziko je u pacientů podstupujících transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater Gadovist podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza. krátce po podání Gadovistu, může být vhodným postupem k odstranění Gadovistu z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

Novorozenci a kojenci

Vzhledem k nezralosti renálních funkcí u novorozenců do 4 týdnů věku a kojenců do 1 roku věku by měl být Gadovist u těchto pacientů používán pouze po pečlivém uvážení.

Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadobutrolu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů starších 65 let screeningové vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Záchvaty

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium je nutno postupovat se zvláštní opatrností u pacientů s nízkým prahem ke spuštění záchvatů.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce (na základě průměrného množství podávaného 70 kg pacientovi), to znamená, že je prakticky „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o podávání gadobutrolu těhotným ženám.

Studie provedené na zvířatech neodhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání klinicky relevantních dávek. Možné riziko pro člověka není známo. Gadovist se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití gadobutrolu.

Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání Gadovistu v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

Fertilita

Studie provedené na zvířatech neodhalily poruchu fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil Gadovistu je založen na výsledcích klinických studií, kterých se účastnilo více než 6 300 pacientů, a na postmarketingovém sledování.

U pacientů, kterým byl podán Gadovist, jsou nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky ($\geq 0,5 \%$) bolest hlavy, nevolnost a závrať.

Nejvýznamnějšími nežádoucími reakcemi, které byly u pacientů po podání Gadovistu pozorovány, jsou srdeční zástava a závažné anafylaktoidní reakce (včetně zástavy dechu a anafylaktického šoku).

Ve vzácných případech byly pozorovány opožděné alergické reakce (po několika hodinách i po několika dnech) (viz bod 4.4).

Většina pozorovaných nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Nežádoucí účinky pozorované po podání Gadovistu jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou klasifikovány dle tříd orgánových systémů (MedDRA verze 12.1). K popisu jednotlivých reakcí, jejich synonym a souvisejících stavů jsou použity nejvhodnější termíny MedDRA.

Nežádoucí účinky, pozorované v klinických studiích, jsou klasifikovány podle frekvence výskytu.

Skupiny jsou podle frekvence výskytu definovány jako: časté $\geq 1/100$ až $<1/10$; méně časté $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$. Nežádoucí účinky, které byly pozorovány pouze v postmarketingovém sledování a pro které frekvence výskytu nemůže být určena, jsou uvedeny v kategorii „není známo“.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zaznamenané u pacientů, kterým byl podán Gadovist, v rámci klinických studií nebo během postmarketingového sledování

Třída orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita/ anafylaktoidní reakce [*] (např. anafylaktoidní šok [§] , cirkulační kolaps [§] , dechová zástava [§] , pulmonární edém [§] , bronchospasmus [§] , cyanóza [§] , orofaryngeální otok [§] , laryngeální otok [§] , hypotenze [§] , vzestup krevního tlaku [§] , bolest na prsou [§] , kopřivka, otok obličeje, angioedém [§] , konjunktivitida [§] , otok očních víček, návaly horka, hyperhidróza [§] , kašel [§] , kýchání [§] , pocit pálení [§] , bledost [§])		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě Parestézie, Dysgeusie	Parosmie Ztráta vědomí [*] Křeče	
Srdeční poruchy			Tachykardie Palpitace	Srdeční zástava [*]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe [*]		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	Sucho v ústech	

Poruchy kůže a podkožní tkáň		Erytém Pruritus (včetně celkového pruritu) Vyrážka (včetně celkové, makulární, papulární, pruritické vyrážky)		Nefrogenní systémová fibróza (NSF)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu injekce ^o Pocit návalů horka	Pocit chladu Malátnost	

^a U těchto nežádoucích účinků byly hlášeny život ohrožující a/nebo fatální případy.

^b Žádný z individuálních symptomů nežádoucích účinků uvedených jako hypersenzitivní/anafylaktoidní reakce zjištěných v klinických studiích nedosáhl frekvence výskytu vyšší než vzácné (kromě kopřivky).

^c Hypersenzitivní/anafylaktoidní reakce, zaznamenané pouze během postmarketingového sledování, frekvence výskytu není známa.

^o Reakce v místě injekce (různé formy) zahrnuje následující termíny: extravazace v místě injekce, pálení v místě injekce, pocit chladu v místě injekce, pocit tepla v místě injekce, podráždění nebo vyrážka v místě injekce, bolest v místě injekce, hematom v místě injekce.

Pacienti se sklony k alergiím trpí častěji než ostatní hypersenzitivními reakcemi (viz bod 4.4).

Byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po Gadovistu, většinou u pacientů, u nichž byly podány i jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium (viz bod 4.4).

Po podání Gadovistu bylo pozorováno kolísání parametrů funkce ledvin a to včetně zvýšení sérového kreatininu.

Pediatrická populace

Na základě dvou studií fáze I/III po jednorázovém podání u 138 subjektů ve věku 2 - 17 let a 44 subjektů ve věku 0 - <2 roky (viz bod 5.1) bylo zjištěno, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) jsou stejné jako profil nežádoucích účinků známý u dospělých. Toto bylo potvrzeno ve studii fáze IV s více než 1 100 pediatrickými pacienty a na základě postmarketinkového sledování.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jednorázová dávka gadobutrolu byla až do výše 1,5 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti tolerována dobře.

Až dosud nebyly během klinického použití zaznamenány žádné známky intoxikace z předávkování.

V případě neadekvátního předávkování se doporučuje pro jistotu zajistit sledování kardiovaskulárních parametrů (včetně EKG) a kontrolu funkce ledvin.

Gadovist může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF). Během 3 dialýz je z těla odstraněno přibližně 98 % látky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Paramagnetická kontrastní látka, gadobutrol

ATC kód: V08C A09

Mechanismus účinku

Kontrastní účinky zajišťuje gadobutrol, neionický komplex, který se skládá z trojmocného gadolinia (III) a makrocyclického ligandu butrolu (kyselina dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyklododekan-trioctová).

Farmakodynamické účinky

Relaxivita gadobutrolu, měřená *in vitro* v lidské krvi/plazmě za fyziologických podmínek a při klinicky relevantních silách magnetického pole (1,5 a 3,0 T), je v rozmezí 3,47 – 4,97 l/mmol/s.

Při klinických dávkách vysoká relaxivita gadobutrolu způsobuje zkracování relaxačních časů protonů v tkáňové vodě.

Jestliže jsou při protonové magnetické rezonanci použity T₁-vážené sekvence, vede zkrácení relaxačního času spinové mřížky excitovaného atomového jádra, indukované gadoliniovým iontem, k zesílení intenzity signálu a následně i k zesílení kontrastu určité tkáně. Nicméně při T₂-vážených sekvencích vedou nehomogenity lokálního magnetického pole, indukované velkým magnetickým momentem gadolinia a velkou koncentrací (při bolusu injekce), k poklesu signálu.

Stabilita komplexů gadobutrolu byla zkoumána *in vitro* za fyziologických podmínek (nativní lidské sérum při pH 7,4 a 37 °C) po dobu 15 dnů. Množství iontů gadolinia uvolněných z gadobutrolu bylo pod kvantifikačním limitem 0,1 mol% celkového gadolinia, což prokazuje vysokou stabilitu komplexu gadobutrolu za testovaných podmínek.

Klinická účinnost

Ve studii navržené jako intraindividuální crossover srovnání byl Gadovist srovnáván s gadoterát megluminem (oba v dávce 0,1 mmol/kg) při vizualizaci cerebrálních neoplastických lézí u 132 pacientů.

Primární cílový parametr účinnosti byla celková preference zaslepeným posuzovatelem buď pro Gadovist nebo gadoterát meglumin. Převaha pro Gadovist byla prokázána pomocí p-hodnoty 0,0004. Preference pro Gadovist byla uvedena u 42 pacientů (32%) ve srovnání s celkovou preferencí pro

gadoterát meglumin u 16 pacientů (12%). U 74 pacientů (56%) nebyla udána preference pro jednu ani druhou kontrastní látku.

Pro sekundární proměnné poměru lesion-to-brain bylo zjištěno, že jsou statisticky významně vyšší pro Gadovist ($p < 0.0003$). Procentuální zvýšení kontrastu bylo vyšší pro Gadovist ve srovnání s gadoterát megluminem se statisticky významným rozdílem pro zaslepeného posuzovatele ($p < 0.0003$).

Poměr contrast-to-noise vykazoval vyšší průměrnou hodnotu pro Gadovist (129) ve srovnání s gadoterát megluminem (98). Rozdíl nebyl statisticky významný.

Pediatrická populace

Byly provedeny dvě studie fáze I/III po jednorázovém podání, studie u 138 pediatrických subjektů navržená pro CE-MRI vyšetření CNS, jater a ledvin nebo CE-MRA a studie u 44 subjektů ve věku 0 - <2 roky (včetně novorozenců) navržená k provedení rutinního CE-MRI vyšetření jakékoliv části těla. Byla prokázána diagnostická účinnost a zvýšení diagnostické spolehlivosti pro všechny parametry hodnocené ve studiích a mezi pediatrickými věkovými skupinami nebyly ve srovnání s dospělými zjištěny rozdíly. Gadovist byl v těchto studiích dobře tolerován se stejným bezpečnostním profilem gadobutrolu jako u dospělých.

Klinická bezpečnost

Typ a frekvence nežádoucích reakcí po podání gadobutrolu v různých indikacích byly hodnoceny v rozsáhlé mezinárodní multicentrické prospektivní neintervenci studii (GARDIAN). Populace pro hodnocení bezpečnosti zahrnovala 23 708 pacientů všech věkových skupin včetně dětí ($n=1142$; 4,8 %) a starších osob ($n=4330$, 18,3 % ve věku od 65 do < 80 let a $n = 526$, 2,2 % ve věku ≥ 80 let). Medián věku byl 51,9 roku.

Celkem 202 pacientů (0,9 %) hlásilo celkově 251 nežádoucích účinků (NÚ), 170 pacientů (0,7 %) hlásilo 215 příhod, které byly kategorizovány jako nežádoucí účinek léčivého přípravku (NÚL), z nichž většina (97,7 %) byly mírné až střední intenzity.

Nejčastěji dokumentovaným NÚL byly nauzea (0,3 %), zvracení (0,1 %) a závrať (0,1 %). Frekvence NÚL byla 0,9 % u žen a 0,6 % u mužů. Ve frekvenci NÚL nebyly žádné rozdíly ve vztahu k dávce gadobutrolu. Čtyři ze 170 pacientů s NÚL (0,02 %) byli postiženi závažnými nežádoucími účinky (ZNÚ), v jednom případě (anafylaktický šok) s fatálním následkem.

V pediatrické populaci byly NÚ hlášeny u 8 z 1142 dětí (0,7 %). U šesti dětí byly tyto NÚ klasifikovány jako NÚL (0,5 %).

Porucha funkce ledvin

V prospektivní farmakoepidemiologické studii (GRIP) ke zhodnocení velikosti potenciálního rizika rozvoje NSF (nefrogenní systémová fibróza) u pacientů s poruchou funkce ledvin dostalo 908 pacientů s různým stupněm poruchy funkce ledvin gadobutrol ve standardní dávce schválené pro CE-MRI.

Všichni pacienti, včetně 234 jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), kteří nedostávali jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium, byli sledováni po dobu následujících dvou let ohledně známek a příznaků NSF. U žádného pacienta zařazeného ve studii se NSF nerozvinula.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecný úvod

Gadobutrol se chová v organismu stejně jako jiné velmi hydrofilní biologicky inertní sloučeniny (např. mannitol nebo inulin).

Absorpce a distribuce

Gadobutrol je rychle distribuován do mimobuněčného prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná.

Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti byla průměrná hodnota 0,59 mmol gadobutrolu/l plazmy naměřena 2 minuty po injekci a 0,3 mmol gadobutrolu/l plazmy 60 minut po injekci.

Výzkum na zvířatech:

Průchod placentou byl u králíků nevýrazný, u plodu bylo detekováno 0,01% dávky podané matce.

U kojících potkanů bylo do mléka vyloučeno méně než 0,1% z celkové podané dávky.

Na základě části dávky vyloučené močí bylo u potkanů zjištěno, že po perorálním podání je absorpce velmi malá, přibližně 5%. Enterohepatická cirkulace pozorována nebyla.

Biotransformace

Gadobutrol není metabolizován.

Eliminace

Gadobutrol je eliminován z plazmy, střední konečný poločas je 1,81 hodin (rozpětí 1,33-2,13 hodin).

Gadobutrol je v nezměněné podobě vylučován ledvinami. Extrarenální eliminace je zanedbatelná.

U zdravých osob je ledvinová clearance gadobutrolu 1,1 – 1,7 ml/min·kg a tak je srovnatelná s ledvinovou clearance inulinu, což ukazuje na fakt, že je gadobutrol vylučován hlavně glomerulární filtrací.

Do dvou hodin bylo více než 50 % intravenózně podané dávky vyloučeno v moči.

Gadobutrol byl zcela vyloučen během 24 hodin. Ve stolici bylo vyloučeno méně než 0,1% podané dávky.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika gadobutrolu u lidí je úměrná dávce (např. C_{max} , AUC) a je na dávce nezávislá (např. Vss, $t_{1/2}$).

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

Vzhledem k fyziologickým změnám renální funkce, ke kterým dochází s věkem, byla u zdravých dobrovolníků (ve věku 65 let a starších) pozorována zvýšená systémová expozice o přibližně 33% (u mužů) a 54% (u žen) a prodloužený konečný poločas o 33% (u mužů) a o 58% (u žen). Plazmatická clearance je snížena přibližně o 25% (u mužů) a o 35% (u žen). Veškerá podaná dávka byla do 24 hodin u všech dobrovolníků vyloučena močí, žádný rozdíl mezi staršími zdravými dobrovolníky a mladšími zdravými dobrovolníky zaznamenán nebyl.

Pediatrická populace

Farmakokinetika gadobutrolu u pediatrické populace ve věku ≤ 18 let a u dospělých je podobná (viz bod 4.2).

Byly provedeny dvě studie fáze I/III po jednorázovém podání u pediatrických pacientů ve věku ≤ 18 let. Farmakokinetika byla hodnocena u 130 pediatrických pacientů ve věku 2 - ≤ 18 let a u 43 pediatrických pacientů ve věku ≤ 2 roky (včetně novorozenců).

Bylo prokázáno, že farmakokinetický profil (PK) gadobutrolu u dětí všech věkových skupin je podobný jako u dospělých vedoucí k podobným hodnotám plochy pod křivkou (AUC), celkové plazmatické clearance (CL_{tot}) a distribučního objemu (Vss), stejně jako poločasu eliminace a rychlosti vylučování.

Přibližně 99 % podané dávky (hodnota mediánu) bylo nalezeno v moči během 6 hodin (tato informace byla odvozena z věkové skupiny 2 až ≤ 18 let).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je vzhledem ke snížené glomerulární filtraci sérový poločas prodloužen.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) byl střední konečný poločas prodloužen na 5,8 hodin, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min), kteří nepodstupovali dialýzu, byl dále prodloužen na 17,6 hodin.

Průměrná sérová clearance byla snížena na 0,49 ml/min/kg u pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ ml/min) a na 0,16 ml/min/kg u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ ml/min), kteří nepodstupovali dialýzu.

Celková podaná dávka byla u pacientů s mírně až středně těžkou poruchou funkce ledvin vyloučena během 72 hodin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin bylo během 5 dnů vyloučeno přibližně 80% podané dávky (viz také body „Dávkování a způsob podání“ a „Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití“).

V případě těžké poruchy funkce ledvin může být použití dialýzy nezbytné. U pacientů, u kterých je dialýza nezbytná, byl gadobutrol téměř zcela odstraněn ze séra po 3. dialýze.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity a genotoxicity, po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

▪ Reprodukční toxicita

Opakované intravenózní podávání v reprodukčně toxikologických studiích způsobovalo retardaci vývoje u potkanů a králíků a zvyšovalo úmrtnost embryí u potkanů, králíků a opic při dávkách 8 – 16x (v závislosti na povrchu těla) nebo 25-50x (v závislosti na tělesné hmotnosti) vyšších, než je diagnostická dávka u lidí. Není známo, zda lze tyto účinky vyvolat také jediným podáním látky.

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání u novorozenců a mladých potkanů nevedly k závěrům, které by naznačovaly specifické riziko pro použití u dětí všech věkových skupin včetně novorozenců a kojenčů.

Lokální snášenlivost

Experimentální studie lokální snášenlivosti indikovaly, že po jednorázovém podání do blízkosti žíly, podkožním podání a podání do svalu může dojít k mírné lokální reakci v místě podání, po neadekvátním podání do blízkosti žíly.

▪ Bezpečnostní farmakologie

Při preklinických farmakologických studiích kardiovaskulární bezpečnosti bylo v závislosti na dávce pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku a srdeční kontraktility.

Tento účinek u lidí pozorován nebyl.

Environmentální studie prokázaly, že perzistence a mobilita gadoliniem značených kontrastních látek (GBCAs – gadolinium-based contrast agents) naznačuje potenciál pro distribuci ve vodním sloupci a možnou distribuci do podzemních vod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl kalkobutrolu

trometamol

roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l

voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být misen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v neporušeném obalu:
3 roky

Chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Veškerý roztok, který nebyl během jednoho vyšetření použit, musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Zvláštní opatření pro uchovávání sterilního výrobku po otevření jsou popsána v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- a) Skleněná lahvička, chlorobutylová zátka s hliníkovým uzávěrem, plastový kryt, krabička.
Velikost balení: 2 ml, 3 x 2 ml, 7,5 ml, 15 ml, 30 ml
- b) Skleněná předplněná injekční stříkačka, chlorobutylový kryt na injekční stříkačku, plastová odlamovací pojistka krytu, krabička.
Velikost balení: 5 x 7,5 ml, 5 x 10 ml, 5 x 15 ml, 5 x 20 ml
- c) Plastová předplněná injekční stříkačka z cyklo-olefin-polymeru se silikonizovanou brombutylovou pístovou zátkou a krytem z termoplastického elastomeru, krabička.
Velikosti balení: 5 x 7,5 ml, 5 x 10 ml, 5 x 15 ml, 5 x 20 ml
- d) Skleněná infuzní láhev, chlorobutylová zátka s hliníkovým uzávěrem, plastový kryt, krabička.
Velikost balení: 65 ml
- e) Předplněný plastový válec, bezbarvý, z cyclo-olefin-polymeru, silikonizovaný, zátka, pístová zářezka, píst, vrchní uzávěr, krabička
Velikost balení: 15 ml, 20 ml, 30 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Vizuální kontrola

Tento léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován.

Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.

Kontrastní látka nespotřebovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Lahvičky

Gadovist odeberte do injekční stříkačky bezprostředně před použitím. Pryžová zátka může být propíchnuta pouze jednou.

Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Předplněné injekční stříkačky

Předplněná injekční stříkačka musí být vyjmuta z obalu a připravena k aplikaci těsně před podáním.

Kryt z jehly předplněné injekční stříkačky musí být sejmut těsně před užitím.

Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Infuzní lahve

Kromě toho platí pro použití infuzní lahve obsahující 65 ml roztoku následující:

Kontrastní látka musí být podávána pomocí automatického injektoru. Je třeba dodržovat pokyny výrobce použitých zařízení.

Další informace viz také bod „Doba použitelnosti“.

Předplněné plastové válce

Podání kontrastní látky musí být provedeno kvalifikovanou osobou, která má k dispozici příslušné zařízení pro podání.

Při všech injekcích kontrastních látek musí být dodržována sterilní technika podání.

Musí být dodržovány pokyny výrobců použitých zařízení.

Kontrastní látka nespotřebovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.

Oddělitelnou část štítku z lahvíček/stříkaček/láhví/předplněných plastových válců je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Injekční roztok: 48/535/00-A/C

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 48/535/00-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 11. 2000

Datum prodloužení registrace: 18. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2020