

RÁMCOVÁ DOHODA

uzavřená podle právního řádu České republiky v souladu s ustanovením § 2079 a násl. ve spojení s ust. § 2085 zákona č. 89/2012 Sb., občanského zákoníku, v platném znění (dále též jako „Občanský zákoník“), mezi těmito smluvními stranami:

SMLUVNÍ STRANY

1. Kupující:

Klatovská nemocnice, a.s.

Sídlo: Plzeňská 929, Klatovy, 339 01

IČO/DIČ: 26360527/CZ 699005333

Statutární zástupce: Mgr. Jaroslav Šíma, MBA- předseda představenstva
MUDr. Jiří Zeithaml – člen představenstva

E-mail:

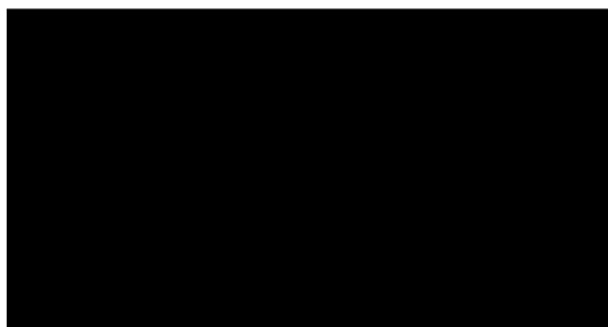
Kontaktní osoba:

Tel.:

e-mail:

Bankovní spojení:

(dále jen „**Kupující**“)



2. Prodávající:

BAYER s.r.o.

Sídlo: Siemensova 2717/4, Praha 5, 155 00

IČO/DIČ: 00565474/CZ00565474

Statutární zástupce: Ing. Václav Vlk, prokurista

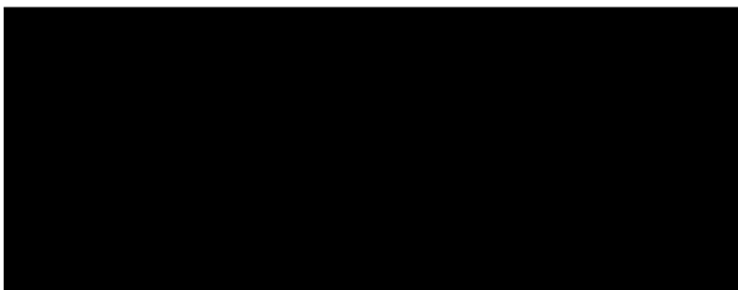
E-mail:

Kontaktní osoba:

Tel.:

e-mail:

Bankovní spojení:



(dále jen „**Prodávající**“)

uzavřeli níže uvedeného dne, měsíce a roku tuto Rámcovou dohodu: (dále jen „Dohoda“)

1 ÚVODNÍ USTANOVENÍ

- 1.1. Prodávající potvrzuje, že se v plném rozsahu seznámil s rozsahem a povahou věci, která je předmětem koupě a že se týká předmětu veřejné zakázky, že jsou mu známy veškeré technické, kvalitativní a jiné podmínky a že disponuje takovými kapacitami a odbornými znalostmi, které jsou k plnění této Dohody nezbytné.
- 1.2. Prodávající výslovně potvrzuje, že prověřil veškeré podklady a pokyny Kupujícího, které obdržel do dne uzavření této Dohody i pokyny, které jsou obsaženy v zadávacích podmínkách veřejné zakázky, že je shledal vhodnými, že sjednaná cena a způsob plnění Dohody obsahuje a zohledňuje všechny výše uvedené podmínky a okolnosti.
- 1.3. Prodávající prohlašuje, že je právnickou osobou, řádně podnikající podle zákona, která se zabývá zajištěním dodávek léčivých přípravků a kontrastních látek, dle této Dohody a která je zapsaná v obchodním rejstříku vedeném Městským soudem v Praze, oddíl C, vložka 391. Prodávající dále prohlašuje, že splňuje veškeré podmínky a požadavky v této smlouvě stanovené a je oprávněn tuto dohodu uzavřít a řádně plnit závazky v ní obsažené.
- 1.4. Rámcová dohoda je uzavírána mezi Kupujícím, jakožto centrálním zadavatelem, který uzavírá Rámcovou dohodu jménem a na účet dílčích zadavatelů, pro něž bylo provedeno poptávkové řízení na VZ, tj. na účet tzv. zúčastněných dílčích zadavatelů, kterými jsou nemocnice Plzeňského kraje a Prodávajícím, který byl vybrán k plnění VZ v rámci hodnocení nabídek podaných na VZ a zároveň splnil veškeré požadavky stanovené zadavatelem v zadávacích podmínkách.
- 1.5. Dílčí zadavatelé tj. jednotlivé nemocnice PK, budou k Dohodě přistupovat postupně, na základě Dohody o přistoupení. Vzhledem k tomu, že jde o veřejnoprávní subjekty, centrální zadavatel požaduje, aby vybraný dodavatel s každým dílčím zadavatelem uzavřel písemnou dohodu o přistoupení. V této dohodě bude obsažen odkaz na tuto Rámcovou dohodu a základní informace o poskytování dodávek mezi dodavatelem a konkrétním dílčím zadavatelem.
- 1.6. Dílčí dohody o přistoupení k Rámcové dohodě budou uzavírány vždy v písemné, elektronické podobě s připojenými elektronickými podpisy smluvních stran.

2 PŘEDMĚT SMLOUVY

- 2.1. Tato Dohoda byla uzavřena na základě výsledku poptávkového řízení na veřejnou zakázku s názvem **„DODÁVKA PARAMAGNETICKÉ KONTRASTNÍ LÁTKY - 604,72 mg/ml V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE - 2. VYHLÁŠENÍ“**, zadávanou Kupujícím jako centrálním zadavatelem mimo působnost zákona č. 134/2016 Sb., o zadávání veřejných zakázek, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „ZZVZ“), a to dle nabídky Prodávajícího podané na předmětnou veřejnou zakázku, a v souladu se zadávacími podmínkami k této veřejné zakázce. Nabídka Prodávajícího byla Kupujícím jako zadavatelem veřejné zakázky vybrána jako nejvhodnější.
- 2.2. Konkrétně je předmětem Dohody dodávka paramagnetické kontrastní látky 604,72 mg/ml v předplněné injekční stříkačce, dále také jen „Zboží“. Specifikace Zboží a podmínky této Dohody vycházejí ze zadávacích podmínek Kupujícího jako zadavatele výše uvedené veřejné zakázky a nabídky Prodávajícího jako vybraného dodavatele v tomto poptávkovém řízení. Zboží bude dodáno dle technické specifikace uvedené v Příloze č. 1 a v Příloze č. 2, této Dohody.
- 2.3. Zboží musí přesně odpovídat sjednané kvalitě a technickým požadavkům uvedeným v zadávacích podmínkách a v nabídce dodavatele, a příslušným technickým normám. Bude zhotoveno z nového, kvalitního materiálu a bude plně vyhovovat účelu, pro který je určeno.

- 2.4. Prodávající čestně prohlašuje, že dodávané zboží neobsahuje v žádné jeho části látky, jež jsou zařazeny na seznam látek vzbuzujících mimořádné obavy (SVHC). Seznam látek vzbuzujících mimořádné obavy je seznam látek, které mohou mít vážné účinky na lidské zdraví nebo životní prostředí.
- 2.5. Prodávající se touto Dohodou zavazuje, že dodá dílčímu Kupujícímu předmětné kontrastní látky (dále jen „zboží“) podle Přílohy č. 1 a č. 2, této Dohody v návaznosti na jednotlivé objednávky, které budou probíhat individuálně dle potřeb dílčích Kupujících do místa plnění dle čl. 5. 3 této Dohody.
- 2.6. Kupující je oprávněn před podpisem této Dohody požadovat po Prodávajícím předložení dokladů prokazujících technické vlastnosti a parametry dodávaného Zboží, např. technické/produktové listy výrobců, katalogy, certifikáty a příslušná prohlášení o shodě atd.
- 2.7. Prodávající potvrzuje, že se v plném rozsahu seznámil s rozsahem a povahou dodávaného Zboží, a že mu jsou známy veškeré technické, kvalitativní a jiné podmínky, a že disponuje takovými kapacitami a odbornými znalostmi, které jsou k plnění předmětné veřejné zakázky nezbytné. Prodávající prohlašuje, že je odborně způsobilý k zajištění předmětu Dohody.
- 2.8. Prodávající prohlašuje, že zboží, které je předmětem plnění, je označeno značkou shody, je z hlediska právních předpisů způsobilé a vhodné pro použití při poskytování zdravotní péče. Dodávané zboží je určeno pro použití ve zdravotnických zařízeních.
- 2.9. Celkový objem Zboží po dobu trvání této Dohody uvedený v Příloze č. 1 a 2 této Dohody, je předpokládán. Odebrané množství bude dáno skutečnou potřebou dílčích Kupujících a jejich jednotlivými objednávkami. Dílčí Kupující nejsou povinni vyčerpat určitý minimální objem poskytovaných dodávek.
- 2.10. Zboží bude Prodávající dodávat dílčím Kupujícím postupně po jednotlivých objednávkách, přičemž jednotlivou objednávkou se pro účely této Dohody rozumí dodání zboží na základě objednávky dílčího Kupujícího (dále jen „Objedávka“). Podrobná specifikace zboží je stanovena v Příloze č. 1 a 2 této Dohody. Jednotlivá objednávka plnění je návrhem dílčího Kupujícího, kterým dílčí Kupující specifikuje konkrétní jednotlivou objednávku co do druhu a počtu kusů zboží. Dílčí Kupující je oprávněn do Objedávky uvést pouze ty druhy zboží, které jsou uvedeny v Příloze č. 1 a 2 této Dohody.
- 2.11. Zboží bude Prodávajícím dílčímu Kupujícímu dodáváno po částech v závislosti na jeho objednávkách. Pořízení zboží se pro účely této Dohody rozumí dodávka zboží do místa plnění a jeho předání dílčímu Kupujícímu.
- 2.12. Zboží včetně jeho balení, konzervace a ochrany pro přepravu musí splňovat požadavky příslušných platných ČSN. Prodávající prohlašuje, že dodávané zboží je nové, originální a nepoužité, nemá žádné vady faktické ani právní, neváznou na něm zástavy ani žádná jiná práva třetích osob.
- 2.13. Prodávající garantuje dodávku předmětu plnění za sjednaných podmínek po celou dobu účinnosti této smlouvy.
- 2.14. Účelem této smlouvy je upravit podmínky, za nichž bude Prodávající dodávat dílčím Kupujícím Zboží, a upravit vzájemná práva a povinnosti smluvních stran související s dodávkami Zboží

3 DOBA, MÍSTO A ZPŮSOB PLNĚNÍ

- 3.1. Tato Dohoda se uzavírá na dobu určitou a to na dobu 48 měsíců od účinnosti dohody.
- 3.2. Tato Dohoda nabývá platnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami a účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv vedeném Ministerstvem vnitra ČR.
- 3.3. Smluvní strany se dohodly, že místem plnění jsou sídla jednotlivých dílčích kupujících tj. nemocnic (zdravotnických zařízení) Plzeňského kraje.

4 KUPNÍ CENA, SPLATNOST, PLATEBNÍ PODMÍNKY

- 4.1. Dodané Zboží dle dílčích Objednávek přistoupivších dílčích Kupujících dle této Dohody bude účtováno dílčímu Kupujícímu vždy jako cena sjednaná v období jednoho kalendářního měsíce. V takto stanovené kupní ceně jsou zahrnuty i veškeré náklady Prodávajícího související s dodáním zboží (např. náklady na dopravu do místa plnění, clo, balné, apod.). Hodnota (cena) jednotlivých částí zboží je uvedena v Příloze č. 1 a 2 této Dohody.
- 4.2. Jednotkové ceny sjednané smluvními stranami za jednotlivé položky zboží jsou platné a maximální po celou dobu trvání této smlouvy ode dne její účinnosti. Jednotkové ceny jsou uvedeny v příloze č. 2. Změnu jednotkových cen lze sjednat pouze dohodou smluvních stran dodatkem k této smlouvě a ceny sjednané snížit. Změnu jednotkových cen vlivem změny DPH lze sjednat dohodou smluvních stran dodatkem k této smlouvě pouze v případě, pokud zákon o DPH bude k datu uskutečnění zdanitelného plnění změněn. Prodávající bude k dohodnuté ceně za uskutečněné dílčí plnění účtovat daň z přidané hodnoty v procentní sazbě odpovídající zákonné úpravě zákona o DPH k datu uskutečnění zdanitelného plnění.
- 4.3. Úhrada kupní ceny bude provedena bezhotovostní formou na základě Prodávajícím vystavených daňových dokladů (faktur) a to na bankovní účet Prodávajícího uvedený výše. Dílčí Kupující neposkytuje žádné zálohy.
- 4.4. Platby budou probíhat výhradně v českých korunách. Rovněž veškeré cenové údaje a platební doklady budou uváděny v této měně.
- 4.5. Prodávající vystavuje jednu sběrnou fakturu za veškeré dodané Zboží, a to k poslednímu dni daného kalendářního měsíce. Prodávající je povinen zaslat dílčímu Kupujícímu fakturu nejpozději následující pracovní den po jejím vystavení.
- 4.6. Dílčí kupující uhradí kupní cenu dle daňového dokladu (faktury) do 30 kalendářních dnů ode dne jeho prokazatelného obdržení. Za den splnění platební povinnosti se považuje den odepsání Kupní ceny dílčího plnění z účtu dílčího Kupujícího ve prospěch Prodávajícího.
- 4.7. Faktura (daňový doklad) musí obsahovat všechny náležitosti řádného účetního a daňového dokladu ve smyslu příslušných zákonných ustanovení, zejména zákona č. 235/2004 Sb., o dani z přidané hodnoty, ve znění pozdějších předpisů.
- 4.8. V případě, že faktura nebude mít odpovídající náležitosti, je Kupující oprávněn zaslat ji ve lhůtě splatnosti zpět Prodávajícímu k doplnění, aniž se tak dostane do prodlení se splatností; lhůta splatnosti počíná běžet znovu od opětovného doručení náležitě doplněného či opraveného dokladu.

4.9. Nesplněním sjednaného postupu ze strany Prodávajícího vzniká dílčímu kupujícímu právo fakturu vrátit bez proplacení zpět. Vrácením faktury přestává běžet lhůta splatnosti. Opravená, přepracovaná nebo nová faktura bude opatřena novou dobou splatnosti.

4.10. Dílčí kupující není v prodlení se splněním svého peněžitého závazku po dobu, po kterou je Prodávající v prodlení se splněním některé ze svých povinností dle tohoto článku Dohody.

4.11. **Splatnost faktur je 30 dní.**

5. OBJEDNÁVKY, DODACÍ PODMÍNKY A PŘEDÁNÍ A PŘEVZETÍ ZBOŽÍ

5.1. Předmět a konkrétní rozsah jednotlivých dodávek dle této Dohody bude jednoznačně určen v samostatné objednávce dílčího kupujícího

5.2. Prodávající se zavazuje dodat na základě objednávek dílčímu Kupujícímu zboží uvedené v čl. 2.2 a v Příloze č. 1 této Dohody do místa plnění, tj. do místa dodání zboží na základě konkrétních Objednávek dílčího Kupujícího. Objednávku vždy dílčí Kupující zašle e-mailem na adresu Prodávajícího pro doručování dále uvedenou:

- Odpovědná osoba: ZÁKAZNICKÝ SERVIS
- E-mailový kontakt pro zaslání Objednávky: [REDACTED]
- Telefonní kontakt pro potvrzení Objednávky: [REDACTED]

Prodávající je povinen vždy přijetí Objednávky potvrdit zasláním potvrzení o přečtení na emailový kontakt dílčího Kupujícího uvedený v Objedávce.

5.3. Dílčí kupující je povinen uvést v objednávce tyto údaje:

- Adresáta objednávky, tj. název, sídlo, IČO Prodávajícího
- Název, sídlo, IČO, DIČ, kontakt (telefon, fax nebo emailovou adresu) dílčího Kupujícího
- Název Zboží dle Přílohy č. 1 této Smlouvy.
- Množství objednávaného Zboží.

5.4. Objednávka ve smyslu tohoto článku smlouvy, včetně objednávky elektronické, se považuje za písemnou výzvu k poskytnutí plnění. Písemné potvrzení objednávky Prodávajícím ve smyslu čl. 5.3 této Dohody se považuje za písemné potvrzení výzvy k poskytnutí plnění. Objednávka musí obsahovat náležitosti stanovené v 5. 4. této Dohody. Minimální hodnota objednávky za jeden kalendářní den musí činit alespoň 500,00 Kč bez DPH.

5.5. Objednávka, která dosáhne alespoň minimální výše žádaného plnění dle čl. 5.5 této Dohody, bude dopravena do místa určení konkrétního objednatele bez nároku na dopravné. Objednávky o nižší výši žádaného plnění dle čl. 5. 5. této Dohody nebudou realizovány.

5.6. Prodávající dodá Zboží vždy dle dílčí Objednávky na své náklady a na své nebezpečí dílčímu Kupujícímu v místě plnění, a to v pracovní dny od 8 do 14 hod., a to do vždy nejpozději **do 5 pracovních dnů** ode dne potvrzení přijetí Objednávky. Vlastnické právo nabývá dílčí kupující převzetím zboží

5.7. Spolu s dodaným Zbožím Prodávající vždy předá zástupci dílčího Kupujícího dodací list, v němž bude vždy uvedena přesná identifikace dodaného Zboží a jeho množství. Zástupce dílčího kupujícího je povinen dodávku Zboží zkontrolovat a řádně dodané Zboží na dodacím listu potvrdit svým podpisem.

- 5.8. Prodávající se dále zavazuje dodat ke každé položce zboží dílčímu kupujícímu jako nedílnou součást dodávky zboží zejména dokumentaci ve smyslu § 9 odst. 1 a § 10 zákona č. 634/1992 Sb., o ochraně spotřebitele, ve znění pozdějších právních předpisů.
- 5.9. Zboží bude Prodávajícím dílčímu kupujícímu předáno v rámci jednotlivých Objednávek dle potřeb dílčího kupujícího, a to včetně požadovaných dokladů a dokumentů. Dílčí kupující není povinen převzít částečné plnění nebo zboží, ke kterému Prodávající nedodá příslušné doklady a dokumenty.

6. ZÁRUKA A ODPOVĚDNOST ZA VADY ZBOŽÍ

- 6.1. Prodávající odevzdá Kupujícímu Zboží v dohodnutém množství, jakosti a provedení. Veškeré Zboží dodávané Prodávajícím Kupujícímu z titulu této Dohody musí splňovat kvalitativní požadavky dle této Dohody a zadávacích podmínek předmětné veřejné zakázky.
- 6.2. Práva z vadného plnění se řídí ustanovením § 2099 a násl. Občanského zákoníku.
- 6.3. Věc je vadná, nemá-li všechny smluvené náležitosti a vlastnosti. Za vadu se považuje také plnění jiné věci. Vadou je také vada v dokladech nutných pro užívání věci.
- 6.4. Smluvní strany si vzájemně odpovídají za škodu, kterou způsobí druhé smluvní straně porušením právní povinnosti. Odpovědnost smluvních stran za škodu způsobenou v souvislosti s touto dohodou se řídí příslušnými právními předpisy České republiky.
- 6.5. Každá ze smluvních stran je povinna předcházet vzniku škody, učinit vhodná a přiměřená opatření k odvrácení hrozící škody a v případě vzniku škody učinit veškerá, rozumně požadovatelná opatření k tomu, aby rozsah škody byl co nejnižší
- 6.6. Prodávající tímto ve smyslu § 2113 a násl. Občanského zákoníku přebírá závazek za jakost (záruka), že Zboží bude způsobilé pro použití ke smluvenému (jinak obvyklému) účelu a že si zachová obvyklé vlastnosti po dobu dvaceti čtyř (24) měsíců.
- 6.7. Prodávající poskytuje dílčímu Kupujícímu záruku na Zboží, která je platná po celou dobu expirační doby zboží. V případě, že u dodaného zboží uplyne (proběhne expirace), zavazuje se Prodávající Zboží bezplatně vyměnit za Zboží s novou expirační dobou.
- 6.8. Nedodání zboží v požadovaném provedení a jakosti se má za podstatné porušení smlouvy.
- 6.9. V případě výskytu vady na Zboží má dílčí Kupující právo požadovat po Prodávajícím odstranění vad dodáním náhradního Zboží za Zboží vadné, dodáním chybějícího Zboží a odstraněním právních vad Zboží, nebo odstranění vady opravou Zboží, jestliže je vada odstranitelná, nebo požadovat přiměřenou slevu z Kupní ceny, nebo odstoupit od Dohody.
- 6.10. Prodávající se zavazuje vadu odstranit dodáním bezvadného Zboží dílčímu Kupujícímu ve lhůtě do 10 pracovních dnů ode dne obdržení reklamace / odmítnutí dodávky Zboží.
- 6.11. Kupující je oprávněn odepřít zaplacení kupní ceny za Zboží do doby odstranění vad Zboží, nebyla-li kupní cena Zboží již dříve uhrazena

7. OSTATNÍ PRÁVA A POVINNOSTI SMUVNÍCH STRAN

- 7.1. Prodávající je povinen umožnit Kupujícímu nabýt vlastnické právo ke Zboží v souladu s touto Dohodou a občanským zákoníkem.
- 7.2. Kupující je povinen řádně a včas zaplatit Prodávajícímu kupní cenu v souladu s článkem 4. této Dohody a převzít Zboží dle pravidel upravených v článku 5. této Dohody.
- 7.3. Prodávající se zavazuje, že bude dodávat Kupujícímu výlučně Zboží, které bude v provozuschopném stavu a které bude možno bez omezení užívat v souladu s účelem, jemuž Zboží obvykle slouží a k němuž

je určeno. Prodávající se rovněž zavazuje, že bude Kupujícímu dodávat Zboží bez právních vad, zejména bez zástavních práv nebo jakýchkoliv jiných práv třetích osob.

- 7.4. Prodávající se zavazuje, že bude dodávat Kupujícímu výlučně Zboží, které bude plně v souladu s příslušnými právními předpisy a dalšími normami, které bude mít předepsané vlastnosti a které bude v souladu s příslušnou právní úpravou schváleno pro používání k účelu, pro který si jej Kupující objednává.
- 7.5. Prodávající je povinen zasílat centrálnímu zadavateli, kterým je Klatovská nemocnice a.s., za každé kalendářní čtvrtletí plnění smlouvy písemně celkový přehled vyčerpaných dodávek (tj. od všech dílčích zadavatelů) na základě této rámcové dohody (toto platí i pro probíhající čtvrtletí, ve kterém byla podepsána Rámcová dohoda). Tento přehled musí být doručen elektronicky, podepsaný zaručeným elektronickým podpisem na adresu: [REDAKCE] do 10. dne měsíce následujícího po posledním měsíci příslušného čtvrtletí. V přehledu objednaného zboží musí být uvedeno min. toto:
- identifikace objednaného zboží,
 - množství objednaného zboží,
 - cena objednaného zboží,
 - datum objednávky,
 - identifikační údaje konkrétního kupujícího (min. název).

Přehled musí být předložen ve formátu MS Excel nebo s ním kompatibilním.

- 7.6. Uplatněním práv z odpovědnosti za vady není dotčeno právo na náhradu škody.

8. SMLUVNÍ POKUTY (SANKCE)

- 8.1. V případě prodlení s úhradou faktury – daňového dokladu se smluvní strany dohodly na tom, že Prodávající má právo účtovat úrok z prodlení ve výši 0,01 % z dlužné částky v Kč bez DPH za každý den prodlení, přičemž celková výše smluvní pokuty nepřekročí hodnotu neuhrazeného Zboží.
- 8.2. V případě nezajištění dodávky Prodávajícím v termínech stanovených touto Dohodou je stanovena smluvní pokuta ve výši 1 % z hodnoty nedodaného zboží v Kč bez DPH za každý započatý den prodlení, přičemž celková výše smluvní pokuty nepřekročí hodnotu nedodaného Zboží
- 8.3. V případě neodstranění ohlášených vad Prodávajícím v termínech stanovených touto Dohodou je stanovena smluvní pokuta ve výši 1 % z hodnoty příslušného zboží, u něhož byla nahlášena závada, v Kč bez DPH, a to za každý započatý den prodlení, přičemž celková výše smluvní pokuty nepřekročí celkovou hodnotu předmětného Zboží.
- 8.4. V případě nedodržení garantované doby pro poskytování předmětných dodávek za podmínek sjednaných v této Dohodě, je dílčí Kupující oprávněn uplatnit vůči Prodávajícímu smluvní pokutu ve výši až 50 000,00 Kč bez DPH za každý měsíc, kdy měly být dodávky v souladu s touto smlouvou poskytovány, přičemž celková výše smluvní pokuty nepřekročí celkovou hodnotu Zboží. Pokutu není Kupující oprávněn vymáhat v případě, že Prodávající doloží zánik výrobce daného Zboží.
- 8.5. V případě, že Prodávající poruší některou z dalších povinností uvedených v této Dohodě (kromě výše uvedených), je dílčí Kupující oprávněn písemně vyzvat Prodávajícího k provedení nápravy. Nebude-li náprava v termínu stanoveném Prodávajícím provedena či bude-li se porušení opakovat, je dílčí Kupující oprávněn uplatnit vůči Prodávajícímu smluvní pokutu ve výši 10.000,00 Kč za každé jednotlivé porušení. Tuto smluvní pokutu je dílčí Kupující oprávněn uložit opakovaně.
- 8.6. Smluvní strany považují výše ujednaných smluvních pokut za zcela přiměřené. Zaplacením smluvní pokuty nezaniká povinnost Prodávajícího závazek splnit a není tím dotčeno právo dílčího kupujícího na náhradu škody, která nesplněním povinnosti vznikla. Při porušení několika povinností lze nárokovat více smluvních pokut vedle sebe.

- 8.7. Dílčí kupující uplatní nárok na smluvní pokutu a její výši písemnou výzvou u Prodávajícího na jeho adrese pro doručování. Prodávající je povinen zaplatit uplatněnou smluvní pokutu do 15 kalendářních dnů od doručení této výzvy.
- 8.8. Po zaplacení smluvních sankcí dle této Dohody není dotčen nárok Kupujícího na náhradu škody v částce převyšující zaplacenou smluvní pokutu. Zaplacení smluvní pokuty nemá vliv na trvání závazků, které vyplývají z Dohody.

9. Odstoupení od smlouvy, zánik závazku

9.1. Tato Dohoda může být ukončena:

- a) písemnou dohodou smluvních stran,
- b) odstoupením od Smlouvy z důvodů stanovených v této Dohodě nebo zákonem.

9.2. Závazek z této Dohody zaniká písemnou dohodou Smluvních stran.

9.3. Jakákoliv ze smluvních stran je oprávněna vypovědět Dohodu z jakéhokoliv důvodu, nebo bez uvedení důvodu. Výpovědní doba činí 3 měsíce a počíná běžet 1. dnem měsíce následujícího po doručení výpovědi.

9.4. Od této Dohody může Smluvní strana dotčená porušením povinnosti jednostranně odstoupit pro podstatné porušení této Dohody, přičemž za podstatné porušení této Dohody se zejména považuje:

- a) na straně Kupujícího nezaplacení kupní ceny podle této Dohody ve lhůtě delší 60 dní po dni splatnosti příslušné faktury,
- b) na straně Prodávajícího, jestliže byť i část Zboží nebude řádně dodána v dohodnutém termínu,
- c) na straně Prodávajícího, jestliže Zboží nebude mít vlastnosti deklarované Prodávajícím v této Dohodě,
- d) pokud má Zboží vady, které jej činí neupotřebitelným nebo nemá vlastnosti, které si Kupující vymínil nebo o kterých ho Prodávající ujistil,
- e) nedodržení smluvních ujednání o záruce za jakost a nezajištění nápravy ani po výzvě Kupujícího,
- f) na straně Prodávajícího, jestliže Prodávající neodstraní vady ve lhůtě stanovené Dohodou od písemného nahlášení vady Kupujícím nebo v případě opakující se závady,
- g) na straně Prodávajícího, jestliže ve své nabídce v rámci veřejné zakázky, která předcházela uzavření této Dohody, uvedl informace nebo doklady, které neodpovídají skutečnosti a měly nebo mohly mít vliv na výsledek zadávacího řízení.
- h) na straně Prodávajícího, jestliže bude zahájeno insolvenční řízení u Prodávajícího.

9.5. Předčasným ukončením závazku dle této Dohody nejsou dotčena ustanovení o odpovědnosti za škodu (škoda může spočívat i v nákladech vynaložených Kupujícím na realizaci nového výběrového řízení), nároky na uplatnění smluvních pokut, o mlčenlivosti a ostatních práv a povinností založených touto Dohodou.

9.6. Skončením účinnosti Dohody zanikají všechny závazky Smluvních stran z Dohody. Skončením účinnosti nebo jejím zánikem nezanikají nároky na náhradu škody a zaplacení smluvních pokut sjednaných pro případ porušení smluvních povinností vzniklé před skončením účinnosti Dohody, a ty závazky Smluvních stran, které podle Dohody nebo vzhledem ke své povaze mají trvat i nadále, nebo u kterých tak stanoví zákon.

9.7. V případě odstoupení od této Dohody Kupujícím pro podstatné porušení smluvní povinnosti Prodávajícím, je Prodávající povinen uhradit Kupujícímu případnou vzniklou újmu (majetkovou i nemajetkovou).

10. KOMUNIKACE

- 10.1. Veškerá sdělení či jiná jednání smluvních stran podle této Dohody budou adresovány níže uvedeným zástupcům smluvních stran, a to v českém jazyce.
- 10.2. Pokud tato Dohoda vyžaduje pro určité sdělení či jiné jednání smluvních stran písemnou formu, bude takové sdělení zasláno prostřednictvím e-mailu opatřeného zaručeným elektronickým podpisem zástupce smluvní strany na e-mail kontaktní osoby druhé smluvní strany, popř. zasláno prostřednictvím poskytovatele poštovních služeb na adresu sídla příslušné smluvní strany k rukám zástupce této strany podle této Dohody. Upozornění na porušení Dohody a odstoupení od Dohody musí mít písemnou formu a musí být zaslány poštou jako doporučené zásilky a současně elektronicky kontaktní osobě dle čl. 14.4. Dohody.
- 10.3. Vyžaduje-li tato Dohoda, aby určité sdělení či jiné jednání smluvních stran bylo učiněno písemně v určité lhůtě, je tato lhůta zachována, pokud je sdělení nebo úkon doručeno elektronicky na e-mail zástupce druhé smluvní strany podle této Dohody. Pokud smluvní strana nepotvrdí doručení, má se za to, že zpráva byla doručena následující pracovní den po odeslání e-mailu.
- 10.4. Smluvní strany dohodly, že v komunikaci ve věcech plnění této Dohody je budou zastupovat následující osoby:

Prodávající prohlašuje, že pověřil níže uvedenou osobu k jednání svým jménem ve věcech souvisejících s realizací této Dohody:

Jméno:

E-mail:

Tel.:

Kupující prohlašuje, že pověřil níže uvedenou osobu k jednání svým jménem ve věcech souvisejících s realizací této Dohody:

Jméno:

E-mail:

Tel.:

11. OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ A OCHRANA INFORMACÍ

- 11.1. Smluvní strany se zavazují dodržovat mlčenlivost o všech skutečnostech, o kterých se dozvěděly v souvislosti s touto dohodou a to jak v době trvání této Dohody, tak i po jejím ukončení. Povinnost mlčenlivosti se nevztahuje na ty skutečnosti, jejichž zveřejnění ukládá zákon a které jsou nebo se stanou obecně známými, aniž by se tak stalo v důsledku porušení této dohody. Za všech okolností jsou smluvní strany povinny zachovávat výrobní a obchodní tajemství druhé smluvní strany jakož i mlčenlivost o veškerých skutečnostech, které by mohly negativně ovlivnit konkurenceschopnost druhé smluvní strany.
- 11.2. Smluvní strana, která získala skutečnost chráněnou dle tohoto článku dohody od druhé smluvní strany, se zavazuje zajistit, aby tuto skutečnost uchoval v tajnosti a nezneužil ji žádný z jejích pracovníků, orgánů nebo členů jejích orgánů bez ohledu na jeho zařazení, který se dostane nebo by se mohl dostat do styku s touto skutečností.
- 11.3. Smluvní strany jsou však oprávněny podávat potřebná vysvětlení a údaje příslušným oprávněným státním a veřejným úřadům a institucím v České republice a/nebo oprávněným veřejným úřadům a institucím Evropské unie, pokud jsou k tomu povinny dle příslušných obecně závazných právních předpisů.
- 11.4. Získá-li některá smluvní strana od druhé smluvní strany dokumenty, které obsahují skutečnosti chráněné dle tohoto článku dohody, bez ohledu na jejich formu, která může být listinná či elektronická, je tato smluvní strana povinna zajistit bezpečné uložení těchto dokumentů tak, aby nemohlo dojít k

prozrazení či zneužití chráněných skutečností. Smluvní strany jsou povinny si bez zbytečného odkladu po ukončení této Dohody vrátit veškeré dokumenty, které obsahují skutečnosti chráněné dle tohoto článku smlouvy, a to bez ohledu na jejich formu, která může být listinná či elektronická.

- 11.5. Smluvní strany se zavazují dodržovat povinnosti uvedené v tomto článku Dohody po celou dobu trvání Dohody i po dobu 48 měsíců od ukončení této Dohody.
- 11.6. Prodávající se výslovně zavazuje zachovávat mlčenlivost o všech osobních údajích a/nebo jiných údajích chráněných zvláštními právními předpisy, se kterými se případně dostane do styku při plnění této smlouvy. Prodávající se zavazuje po ukončení této smlouvy odstranit veškeré údaje a data uložená ve své výpočetní technice a/nebo na paměťových médiích nebo uložená v listinné podobě tak, aby tyto údaje a data nebylo možno žádným způsobem zneužít, obnovit a/nebo s nimi dále jakkoli nakládat.
- 11.7. Při nakládání s osobními údaji a/nebo jinými údaji chráněnými zvláštními právními předpisy, se kterými se případně Prodávající dostane do styku při plnění této Dohody, je vždy rozhodujícím hlediskem ochrana práv a zájmů Kupujícího.

12. POJIŠTĚNÍ

- 12.1. Prodávající je povinen mít po celou dobu účinnosti této Dohody, uzavřeno platné pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou svojí provozní činností a zejména pro případ způsobení škody na majetku Kupujícího či na zdraví třetích osob s limitem pojistného plnění ve výši minimálně 1 000 000,00 Kč (slovy jeden milion korun českých) za každou pojistnou událost v kalendářním roce. Prodávající je povinen na vyžádání Kupujícího prokázat Kupujícímu splnění této povinnosti, včetně zaplacení pojistného, vždy do 31. ledna a do 30. června příslušného kalendářního roku.
- 12.2. Prodávající se zavazuje v případě vzniku škody v souvislosti s touto smlouvou učinit veškerá opatření a vyvinout maximální úsilí k tomu, aby pojistitel vyplatil pojistné plnění z pojištění dle odst. 12.1. této smlouvy přímo Kupujícímu, a nebude-li to možné, zavazuje se Prodávající vyplatit Kupujícímu pojistné plnění z pojištění dle odst. 12.1. této smlouvy bezodkladně po obdržení plnění od pojistitele. Prodávající se zavazuje předložit Kupujícímu do třiceti (30) dnů od podpisu této Dohody prohlášení pojistitele, u něhož má sjednáno pojištění odpovědnosti za škodu způsobenou provozní činností ve smyslu odst. 12.1. této smlouvy, že v případě škodní události vyplatí pojistné plnění přímo poškozené osobě.

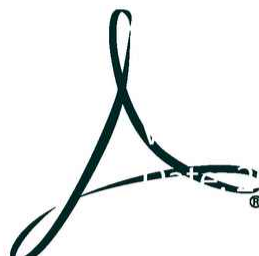
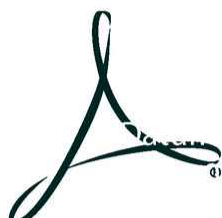
13. ZÁVĚREČNÁ USTANOVENÍ

- 13.1. Nastanou-li u některé ze stran skutečnosti bránící řádnému plnění této Dohody, je povinna to ihned bez zbytečného odkladu oznámit druhé straně a vyvolat jednání zástupců Kupujícího a Prodávajícího.
- 13.2. Prodávající je povinen spolupůsobit při výkonu finanční kontroly podle zákona č. 320/2001 Sb., o finanční kontrole, v platném znění. Prodávající na vyzvání a ve spolupráci s Kupujícím (zadavatelem) poskytne kontrolnímu orgánu jakékoliv dokumenty vztahující se k realizaci veřejné zakázky a předmětu Smlouvy, podá potřebné informace. Prodávající poskytne na výzvu kontrolnímu orgánu své daňové účetnictví nebo daňovou evidenci k nahlédnutí v rozsahu, který souvisí s veřejnou zakázkou či s plněním Smlouvy. Prodávající je dále povinen provést v požadovaném termínu, rozsahu a kvalitě opatření k odstranění kontrolních zjištění, o čemž bezodkladně informuje kontrolní orgán a Kupujícího. Kontrolními orgány se rozumí osoby pověřené ke kontrole Evropskou komisí, Evropským účetním dvorem, Nejvyšším kontrolním úřadem, Ministerstvem financí ČR, jakož i dalšími orgány oprávněnými k výkonu kontroly.
- 13.3. Prodávající prohlašuje, že je schopen doložit legální původ dodaného Zboží. Prodávající dále prohlašuje, že je oprávněným partnerem výrobce pro prodej Zboží.

- 13.4. Kupující je oprávněn užívat Prodávajícím předanou dokumentaci a materiály pro účely vyplývající z této Dohody. Prodávající souhlasí s tím, že ve stejném rozsahu, v jakém je oprávněn tuto dokumentaci a materiály užívat Kupující, jsou tuto dokumentaci a materiály oprávněni užívat i třetí osoby, jež jsou ve smluvním vztahu s Kupujícím.
- 13.5. Prodávající se zavazuje, že pokud v souvislosti s realizací této Dohody při plnění svých povinností přijdou jeho pověřeni pracovníci do styku s osobními/citlivými údaji ve smyslu zákona č. 101/2000 Sb., o ochraně osobních údajů, v platném znění, učiní veškerá opatření, aby nedošlo k neoprávněnému nebo nahodilému přístupu k těmto údajům, k jejich změně, zničení či ztrátě, neoprávněným přenosům, k jejich jinému neoprávněnému zpracování, jakož i k jejich jinému zneužití.
- 13.6. Vztahuje-li se důvod neplatnosti na některé ustanovení Dohody, je neplatným pouze toto ustanovení, pokud z jeho povahy, obsahu anebo z okolností, za nichž bylo sjednáno, nevyplývá, že jej nelze oddělit od ostatního obsahu Smlouvy.
- 13.7. Ostatní obchodně právní vztahy při provádění dodávky neupravené touto Dohodou se řídí občanským zákoníkem a dále se řídí příslušnými ustanoveními dalších právních předpisů souvisejících s realizací dodávky.
- 13.8. Jakékoliv změny či doplnění smlouvy, včetně změny cen (v případě změny sazby DPH), mohou být učiněny výhradně písemným dodatkem k Dohodě schváleným oběma smluvními stranami. Takové změny či doplnění však musí být v souladu s relevantními ustanoveními zákona.
- 13.9. Smluvní strany budou vždy usilovat o smírné urovnání případných sporů vzniklých z Dohody. Případné spory vzniklé z této Dohody budou řešeny podle platné právní úpravy věcně a místně příslušnými orgány České republiky (soudními orgány).
- 13.10. Obě Smluvní strany souhlasí se všemi ujednáními, která jsou obsažena v této Dohodě. Veškeré dodatky a změny Dohody mohou být provedeny pouze po dohodě obou stran, a to písemnou formou.
- 13.11. Prodávající nemůže bez písemného souhlasu Kupujícího postoupit svá práva a povinnosti plynoucí z Dohody třetí osobě. Tímto ustanovením však nejsou dotčena ustanovení zadávacích podmínek předmětné veřejné zakázky o subdodavatelích, přičemž Prodávající je oprávněn využívat k zajištění plnění Dohody pouze poddodavatele uvedené v nabídce podané na předmětnou veřejnou zakázku. Změnu poddodavatelů oproti podané nabídce je Prodávající oprávněn provést pouze s předchozím písemným souhlasem Kupujícího.
- 13.12. Tato Dohoda je vyhotovena v elektronické podobě s připojenými elektronickými podpisy založenými na kvalifikovaném certifikátu osob oprávněných zastupovat smluvní strany.
- 13.13. Dohoda nabývá platnosti dnem podpisu obou smluvních stran. Dohoda nabývá účinnosti dnem uveřejnění v registru smluv vedeným Ministerstvem vnitra ČR podle toho, které datum nastane později.
- 13.14. Smluvní strany prohlašují, že se řádně seznámily s textem Dohody, která je výrazem jejich pravé a svobodné vůle, učiněným nikoli v tísní za nápadně nevýhodných podmínek a na důkaz toho připojují své podpisy.
- 13.15. Smluvní strany souhlasí s tím, aby tato uzavřená Dohoda vč. jejích změn a dodatků byla uveřejněna v registru smluv v souladu se zákonem č. 340/2015 Sb., o registru smluv, a případně na profilu zadavatele v souladu se zákonem č. 134/2016 Sb., o zadávání veřejných zakázek. Uveřejnění se zavazuje provést Kupující.

14. PŘÍLOHY, KTERÉ TVOŘÍ NEDÍLNOU SOUČÁST SMLOUVY

1. Technická specifikace včetně ocenění ¹
2. Katalog předmětů plnění ²



Příloha č. 1 Smlouvy_ Technická specifikace včetně cenové nabídky (kalkulace)	
Název VZ:	DODÁVKA PARAMAGNETICKÉ KONTRASTNÍ LÁTKY - 604,72 mg/ml V PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČCE - 2. VYHLÁŠENÍ
Název dodavatele:	BAYER s.r.o.
IČO/DIČ:	00565474/CZ00565474
sídlo:	Siemensova 2717/4, Praha 5, 155 00
osoba oprávněná zastupovat dodavatele:	Ing. Václav Vlk, prokurista

Zadavatelem uvedená specifikace a technické parametry představují minimální požadavky zadavatele na dodávku kontrastní látky, která je předmětem plnění této veřejné zakázky. Dodavatel může nabídnout řešení a zboží s lepšími parametry (v případě, že lze objektivně stanovit, že se jedná o parametry lepší), nikoliv s parametry horšími (či horší kvality), než požaduje zadavatel v zadávacích podmínkách. Zadavatel připouští i jiná kvalitativně a technicky obdobná řešení za podmínky, že nesmí dojít ke zhoršení požadovaných parametrů. Předmětem dodávky musí být zboží nové a originální.

Dodavatel nesmí v tabulce měnit, služovat, přidávat nebo vypouštět položky jednotlivých parametrů, které obsahuje Příloha č. 2 Výzvy. V relevantních sloupcích tabulky (cena za MJ, sazba DPH, název produktu, nabízený typ obalu, kód SUKL, Objednací číslo a obchodní označení) dodavatel doplní, jaké zboží konkrétně nabízí a za jakou cenu jej nabízí. Dodavatel vyplní všechny relevantní položky v sloupcích, když v nich poskytne technické informace o nabízeném plnění tak, aby je zadavatel byl schopen kvalifikovaně posoudit a porovnat s jinými nabídkami.

Nepřípustná změna tabulky Technická specifikace vč ocenění nebo porušení dalších požadavků znamená nesplnění požadavků zadavatele uvedených v zadávacích podmínkách s důsledkem vyloučení dodavatele z účasti v poptávkovém řízení na danou VZ.

ATC skupina	Účinná látka	Předpokládaný odběr MJ za 48 měsíců plnění (ks)	Cena za 1 ks měrné jednotky (MJ) v Kč bez DPH	Sazba DPH (v %)	Celková cena za předpokládaný odběr za 48 měsíců plnění v Kč bez DPH	Celková cena za předpokládaný odběr za 48 měsíců plnění v Kč včetně DPH	Název produktu	Velikost balení	Počet ks v balení	Kód SUKL	Objednací číslo
V08CA09	Gabodutrolum	140	4 965,91 Kč	10%	695 227,40 Kč	764 750,14 Kč	GADOVIST	7,5 ml	5	207745	80 474 173
V08CA09	Gabodutrolum	160	6								
Cena celkem											

CELKOVÁ NABÍDKOVÁ CENA (V Kč BEZ DPH) (předmět hodnocení)	1 731 080,20 Kč
CELKOVÁ NABÍDKOVÁ CENA (V Kč VČETNĚ DPH)	1 904 188,22 Kč

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že:

- jsem se seznámil se zadávacími podmínkami výše uvedené veřejné zakázky, na kterou podávám nabídku;
- nabídková cena a veškeré údaje, informace, doklady a dokumenty v nabídce jsou pravdivé a odpovídají skutečnosti;
- jsem si ve lhůtě pro podání nabídek vyjasnil sporná ustanovení a se zadávacími podmínkami souhlasím a respektuji je;
- v organizaci dodavatele ani v organizacích poddodavatelů prokazujících kvalifikaci nepůsobí veřejný funkcionář podle § 4b zákona č. 159/2006 Sb., o střetu zájmů, v platném znění, který vlastní podíl představující alespoň 25 % účasti spolčenika v obchodní společnosti
- přijímám zadávací, technické, administrativní obchodní a platební podmínky včetně návrhu rámcové dohody ve výše uvedené veřejné zakázce.

Prohlášení k odpovědnému veřejnému zadávání

Prohlašuji, že zajistím dodržování pracovněprávních předpisů, zejména zákona č. 262/2006 Sb., zákoník práce, ve znění pozdějších předpisů (se zvláštním zřetelem na regulaci odměňování, pracovní doby, doby odpočinku mezi směnami, atp.), zákona č. 435/2004 Sb., o zaměstnanosti, ve znění pozdějších předpisů (se zvláštním zřetelem na regulaci zaměstnávání cizinců), a to vůči všem osobám, které se na plnění zakázky podílejí a bez ohledu na to, zda jsou práce na předmětu plnění prováděny bezprostředně poskytovatelem či jeho poddodavateli;

Prohlašuji, že zajistím dodržování mezinárodních úmluv o lidských právech, sociálních či pracovních právech, zejména úmluv Mezinárodní organizace práce (ILO);

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

.....

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 ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) 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 neintervenční 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

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 injektory 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 záleží 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 neintervenční 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 podáním a podáním 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 záračka, 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 sejmут 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 nespotebovaná 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