

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadograf 1 mmol/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje gadobutrolum 604,72 mg (ekvivalentní gadobutrolum 1,0 mmol, který obsahuje gadolinium 157,25 mg).

1 injekční lahvička se 7,5 ml obsahuje gadobutrolum 4535,4 mg,
1 injekční lahvička s 15 ml obsahuje gadobutrolum 9070,8 mg,
1 injekční lahvička s 30 ml obsahuje gadobutrolum 18141,6 mg,
1 lahvička s 65 ml obsahuje gadobutrolum 39306,8 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 1 ml obsahuje 0,00056 mmol (což odpovídá 0,013 mg) sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirá, bezbarvá až slabě nažloutlá tekutina.

Fyzikálně chemické vlastnosti:

Osmolalita při 37 °C: 1603 mosm/kg H₂O

Viskozita při 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

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

- zesílení kontrastu při kraniální a spinální magnetické rezonanci (MRI),
- kontrastnímu snímkování jater nebo ledvin pomocí MRI za účelem odlišení benigních nebo maligních lézí u pacientů se silným podezřením nebo důkazem fokálních lézí
- zesílení kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

Gadograf může být také použit k MRI snímkování patologických změn v rámci celého těla. Usnadňuje vizualizaci abnormálních struktur nebo lézí a pomáhá rozlišit zdravou a patologickou tkáň.

Gadograf 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

Gadograf 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. Požadovaná dávka se podává jako bolusová injekce. 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 přípravku Gadograf při vyšetřování CNS (čas záleží na typu léze/tkáně).

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

Intravaskulární podání kontrastní látky se má, pokud je to možné, provádět ležícímu pacientovi. 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).

Návod na použití:

Tento léčivý přípravek je určený pro jednorázové použití.

Tento léčivý přípravek se musí před použitím vizuálně zkontrolovat.

Gadograf se nesmí používat v případě závažné změny zbarvení, výskytu nečistot nebo poškození obalu. Kontrastní látka, která se nepoužila při jednom vyšetření, se musí zlikvidovat.

Gadograf se musí odebírat do injekční stříkačky z injekční lahvičky bezprostředně před použitím.

Gumová zátky se nesmí propíchnout víc než jednou.

Pokud se tento léčivý přípravek plánuje podat pomocí automatického injektoru, vhodnost jeho plánovaného použití musí být potvrzena výrobcem zdravotnického prostředku. Striktně se musí dodržet také všechny další pokyny výrobce příslušného zařízení.

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 níže.

Dospělí:

Indikace pro CNS

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 přetrvává i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace mohly ovlivnit léčbu pacienta, může se do 30 minut od první injekce podat další injekce až do dávky 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti.

Pro zobrazení CNS lze podat minimální dávku 0,075 mmol gadobutrolu na kilogram tělesné hmotnosti (odpovídá 0,075 ml Gadografu na kilogram tělesné hmotnosti) (viz bod 5.1).

Celotělová MRI (kromě MRA)

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

CE-MRA:

Zobrazení 1 zorného pole: 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).

Zobrazení > 1zorných 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).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se Gadograf 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 Gadograf 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 přípravku Gadograf opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Pediatriká 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 přípravku Gadograf na kg tělesné hmotnosti) pro všechny indikace (viz bod 4.1).

Novorozenci do 4 týdnů a kojenci do 1 roku

Vzhledem k nezralosti renálních funkcí u novorozenců do 4 týdnů a kojenců do 1 roku má být Gadograf u těchto pacientů používán pouze po pečlivém uvážení v dávce nepřekračující 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření nemá být použita více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání nemají být injekce přípravku Gadograf 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 bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Hypersenzitivní reakce

Stejně jako jiné intravenózně podávané kontrastní látky může Gadograf 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 přípravku Gadograf podloženo pečlivým zvážením poměru přínosu a 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).

Vzácně byly pozorovány opožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech) (viz bod 4.8).

Porucha funkce ledvin

Před podáním přípravku Gadograf se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení poruchy funkce ledvin.

Byla hlášena nefrogenní systémová fibróza (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů s akutní nebo chronickou těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). 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 s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater Gadograf podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem a jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání přípravku Gadograf může být vhodným postupem k odstranění přípravku Gadograf 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 a kojenců do 1 roku má být Gadograf 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 poruchy funkce ledvin.

Záchvatová onemocnění

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

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (na základě průměrného množství podávaného 70kg pacientovi), to znamená, že je v podstatě „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 odhalily reprodukční toxicitu po opakovaných vysokých dávkách (viz bod 5.3). Gadograf 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 přípravku Gadograf v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

Fertilita

Studie provedené na zvířatech neodhalily poruchy fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Celkový bezpečnostní profil přípravku Gadograf je založen na údajích z klinických studií, kterých se účastnilo více než 6 300 pacientů, a na postmarketingovém sledování.

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

Nejvážnějšími nežádoucími reakcemi, které byly u pacientů po podání přípravku Gadograf 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 až po několika dnech) (viz bod 4.4).

Většina pozorovaných nežádoucích účinků byla mírné až střední intenzity.

Nežádoucí účinky pozorované po podání přípravku Gadograf jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou klasifikovány dle tříd orgánových systémů (MedDRA). 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 hlášené u pacientů, kterým byl podán Gadograf v rámci klinických studií nebo během postmarketingového sledování

Třídy 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 [*] , zvýšení krevního tlaku [§] , bolest na hrudi [§] , kopřivka, otok obličeje, angioedém [§] , konjunktivitida [§] , otok očních víček, návaly horka, hyperhidróza [§] , kašel [§] , kýčání [§] , pocit pálení [§] , bledost [§])		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závratě, Dysgeusie, Parestézie	Ztráta vědomí [*] Křeče, Parosmie	
Srdeční poruchy			Tachykardie Palpitace	Srdeční zástava [*]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe [*]		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	Sucho v ústech	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytém Pruritus (včetně generalizovaného pruritu) Vyrážka (včetně generalizované, makulózní, papulózní, pruritické vyrážky)		Nefrogenní systémová fibróza (NSF)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě injekce ⁰ Pocit návalů horka	Pocit chladu Malátnost	

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

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

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

⁰ 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.

Po podání přípravku Gadograf byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) (viz bod 4.4).

Po podání přípravku Gadograf 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 donošených novorozenců) jsou konzistentní s profilem nežádoucích účinků známým u dospělých. Toto bylo potvrzeno ve studii fáze IV s více než 1 100 pediatrickými pacienty a na základě postmarketingového 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

Maximální jednotlivá denní dávka gadobutrolu testovaná u člověka byla 1,5 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti.

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.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Paramagnetická kontrastní látka, 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.

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 0,1mol% celkového gadolinia, což prokazuje vysokou stabilitu komplexu gadobutrolu za testovaných podmínek.

Klinická účinnost

V pilotní studii fáze III u lézí jater dosahovala průměrná citlivost u kombinovaného pre- a postkontrastního MRI u pacientů, kterým byl podáván Gadograf, hodnoty 79 % a specifická dosahovala hodnoty 81 % pro detekci lézí a klasifikaci podezření na maligní jaterní léze (analýza založená na údajích o pacientech).

V pilotní studii fáze III u lézí ledvin dosahovala průměrná citlivost hodnoty 91 % (analýza založená na údajích o pacientech) a 85 % (analýza založená na údajích o lézích) pro klasifikaci maligních a benigních lézí ledvin. Průměrná specifická v analýze založené na údajích o pacientech byla 52 % a v analýze založené na údajích o lézích 82 %.

Zvýšení senzitivity z prekontrastní fáze po kombinovanou pre- a postkontrastní MRI u pacientů léčených přípravkem Gadograf dosahovalo hodnoty 33 % ve studii u jater (analýza založená na údajích o pacientech) a 18 % ve studii u ledvin (analýza založená na údajích o pacientech jakož i analýza založená na údajích o lézích). Zvýšení specifity z prekontrastní fáze po kombinovanou pre- a postkontrastní MRI ve studii u jater (analýza založená na údajích o pacientech) dosahovalo hodnoty 9 %, přičemž ve studii u ledvin nedošlo k žádnému zvýšení specifity (analýza založená na údajích o pacientech i analýza založená na údajích o lézích). Všechny výsledky představují průměrné výsledky získané ve studiích se zaslepenými hodnotiteli.

Ve studii navržené jako intraindividuální „crossover“ (zkřížené) porovnání byl Gadograf srovnáván s gadoterát-megluminem (oba v dávce 0,1 mmol/kg) při vizualizaci zesílených cerebrálních neoplastických lézí u 132 pacientů.

Primární cílový parametr účinnosti byla celková preference zaslepeným hodnotitelem buď pro Gadograf nebo gadoterát-meglumin. Superiorita pro Gadograf byla prokázána hodnotou $p=0,0004$. Detailně, preference pro Gadograf 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 Gadograf ($p<0,0003$). Procentuální zesílení kontrastu bylo pro zaslepené hodnotitele vyšší pro Gadograf ve srovnání s gadoterát-megluminem se statisticky významným rozdílem ($p<0,0003$).

Poměr „contrast-to-noise“ nevykazoval statisticky významný rozdíl mezi přípravkem Gadograf (129) ve srovnání s gadoterát-megluminem (98).

Ve studii navržené jako intraindividuální „crossover“ porovnání byl gadobutrol ve snížené dávce 0,075 mmol/kg srovnáván s gadoterát-megluminem ve standardní dávce 0,1 mmol/kg pro kontrastní MRI CNS u 141 pacientů se zesílením CNS léze na MRI zesílené gadoterát-megluminem. Primární proměnné zahrnovaly zvýšení kontrastu lézí, morfologii lézí a vymezení hranic lézí. Snímky byly

analyzovány třemi nezávislými zaslepenými hodnotiteli. U všech tří primárních proměnných (zachováno alespoň 80 % účinku) na základě průměrného hodnotitele byla prokázána noninferiorita vůči gadoterát-megluminu, pokud jde o stupeň zlepšení oproti nektrastnímu zobrazování. Průměrný počet lézí detekovaných gadobutrolem (2,14) a gadoterátem (2,06) byl podobný.

Pediatrická populace

Byly provedeny dvě studie fáze I/III s jednorázovým podáním, 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 nebyly zjištěny rozdíly mezi pediatrickými věkovými skupinami ani ve srovnání s dospělými. Gadograf 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 23708 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 \geq 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

Distribuce

Po intravenózním podání se gadobutrol rychle distribuuje do extracelulárních prostor. Vazba na bílkoviny v plazmě je zanedbatelná. Farmakokinetika gadobutrolu je u lidí závislá na dávce. Po dávkách gadobutrolu do 0,4 mmol/kg tělesné hmotnosti hladina v plazmě klesá ve dvou fázích. Při dávce gadobutrolu 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti byla 2 minuty po injekční aplikaci změřena průměrná hodnota hladiny gadobutrolu 0,59 mmol / l plazmy a 60 minut po injekční aplikaci hodnota hladiny gadobutrolu 0,3 mmol / l plazmy.

Biotransformace

V plazmě ani moči nebyly detekovány žádné metabolity.

Eliminace

Do dvou hodin bylo vyloučeno moči více než 50% a do 12 hodin více než 90% podané dávky se

středním terminálním poločasem 1,8 hodiny (1,3 - 2,1 hodiny), což koresponduje s rychlostí vylučování ledvinami. Při dávce gadobutrolu 0,1 mmol / kg tělesné hmotnosti se do 72 hodin po podání vyloučilo průměrně $100,3 \pm 2,6\%$ dávky. U zdravých osob je renální clearance gadobutrolu 1,1 až $1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, která je srovnatelná s renální clearance inulinu, což ukazuje na fakt, že je gadobutrol vylučován hlavně prostřednictvím glomerulární filtrace. Méně než 0,1% dávky se vylučuje stolicí.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika gadobutrolu u pediatrické populace do 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 donošených 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 (V_{ss}), 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).

Starší pacienti (ve věku 65 let a starší)

Z důvodu věkem podmíněných fyziologických změn ledvin u starších zdravých dobrovolníků (ve věku 65 let a starších) byla zvýšena systémová expozice o přibližně 33 % (muži) a 54 % (ženy) a terminální poločas o přibližně 33 % (muži) a 58 % (ženy). Plazmatická clearance se snížila o přibližně 25 % (muži) respektive o 35 % (ženy). Vyloučení podané dávky močí bylo u všech dobrovolníků ukončeno do 24 hodin a mezi staršími a mladšími zdravými dobrovolníky nebyly žádné rozdíly.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je z důvodu snížené glomerulární filtrace prodloužený poločas gadobutrolu v séru. U pacientů se středně těžkou poruchou ($80 > Cl_{CR} > 30 \text{ ml / min}$) byl průměrný poločas prodloužen na 5,8 hodiny a u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{CR} < 30 \text{ ml / min}$), kteří nepodstupovali dialýzu, byl dále prodloužen na 17,6 hodiny. Průměrná sérová clearance se snížila na $0,49 \text{ ml / min / kg}$ u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou ($80 > Cl_{CR} > 30 \text{ ml / min}$) a na $0,16 \text{ ml / min / kg}$ u pacientů s těžkou poruchou bez dialýzy ($Cl_{CR} < 30 \text{ ml / min}$). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno úplné vyloučení látky močí během 72 hodin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se asi 80 % podané dávky vyloučilo močí během 5 dnů (viz také body 4.2 a 4.4).

U pacientů, kteří potřebují dialýzu se gadobutrol téměř úplně vyloučil ze séra po třetí 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.

Opakované intravenózní podávání v reprodukčně toxikologických studiích způsobovalo retardaci embryonálního vývoje u potkanů a králíků a zvyšovalo úmrtnost embryí u potkanů, králíků a opic při dávkách 8–16krát (v závislosti na ploše povrchu těla) nebo 25–50krát (v závislosti na tělesné hmotnosti) vyšších, než je diagnostická dávka u člověka. 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 kojenců.

Izotopem označený gadobutrol, podaný intravenózně laktujícím samicím potkanů, procházel mlékem do novorozenců v množství nižším než 0,1% podané dávky.

U potkanů byla zjištěna velmi nízká absorpce po perorálním podání a na základě frakce dávky vyloučené močí představuje asi 5 %.

Při preklinických farmakologických studiích kardiovaskulární bezpečnosti bylo v závislosti na dávce pozorováno přechodné zvýšení krevního tlaku a srdeční kontraktility. Tento účinek u člověka pozorován nebyl.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl kalkobutrolu
trometamol
roztok kyseliny chlorovodíkové 1 mol/l (na úpravu pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti léčivého přípravku po prvním otevření:

Veškerý injekční roztok, který nebyl během jednoho vyšetření použit, musí být zlikvidován.

Chemická, fyzikální a mikrobiologická stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 20 – 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Jiná doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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 bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylový elastomer) a z vnitřní i vnější části lakovaným hliníkovým přírubovým uzávěrem, která obsahuje 7,5 ml, 15 ml nebo 30 ml injekčního roztoku.

1 lahvička (sklo třídy II) se zátkou (chlorbutylový elastomer) a z vnitřní i vnější části lakovaným hliníkovým přírubovým uzávěrem, která obsahuje 65 ml injekčního roztoku.

Velikost balení:

1 a 10 injekčních lahviček s 7,5 nebo 15 nebo 30 ml injekčního roztoku
1 a 10 lahviček s 65 ml injekčního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Kontrastní látka nespoteřovaná během jednoho vyšetření musí být zlikvidována.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Oddělitelnou část štítku z injekčních lahviček/lahviček 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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

48/201/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 1. 2020
Datum prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 8. 2022