

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadobutrol FMK 1 mmol/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (jako monohydrát) (ekvivalentní 1 mmol gadobutrolu obsahujícího 157,25 mg gadolinia).

1 injekční lahvička s 2 ml obsahuje 1209,44 mg gadobutrolu
1 injekční lahvička s 7,5 ml obsahuje 4535,4 mg gadobutrolu
1 injekční lahvička s 10 ml obsahuje 6047,2 mg gadobutrolu
1 injekční lahvička s 15 ml obsahuje 9070,8 mg gadobutrolu
1 injekční lahvička s 30 ml obsahuje 18141,6 mg gadobutrolu
1 injekční lahvička s 65 ml obsahuje 39306,8 mg gadobutrolu

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

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

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. Gadobutrol FMK je indikován u dospělých a u dětí všech věkových skupin (včetně novorozenců) k:

- zesílení kontrastu při kraniální a spinální magnetické rezonanci (MRI),
- kontrastnímu snímkování MRI jater nebo ledvin u pacientů s vysokým podezřením nebo důkazy fokálních lézí za účelem klasifikace těchto lézí jako benigních nebo maligních
- zesílení kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

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

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

Přípravek Gadobutrol FMK 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

Gadobutrol FMK má být podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří mají klinické zkušenosti s metodou MRI.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k intravenóznímu podání.

Potřebná dávka je podávána intravenózně jako injekce bolusu. 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 Gadobutrol FMK při vyšetřování CNS (čas záleží na typu léze/tkáně).

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

Intravaskulární podání kontrastních látek by mělo být, pokud je to možné, provedeno u pacienta v poloze vleže. 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).

Pokyny k použití:

Tento přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Před použitím by měl být vizuálně zkontrolován.

Gadobutrol FMK se nesmí používat v případě výrazného zbarvení, výskytu částic nebo poškozeného obalu. Kontrastní látka nepoužitá při jednom vyšetření musí být zlikvidována.

Gadobutrol FMK nemá být do injekční stříkačky natažen z lahvičky dříve, než bezprostředně před použitím. Pryžová zátka nesmí být nikdy propíchnuta více než jednou.

Pokud je tento léčivý přípravek určen k použití s automatickým aplikačním systémem, musí být jeho vhodnost pro zamýšlené použití prokázána výrobcem zdravotnického prostředku. Veškeré dodatečné pokyny příslušného výrobce zařízení musí být také přísně dodržovány.

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

CNS indikace

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

Pokud silné klinické podezření na lézi trvá i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace mohla ovlivnit terapii pacienta, může být provedena další injekce až 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti do 30 minut od první injekce.

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

Celotělová MRI (kromě MRA)

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

CE-MRA

Zobrazování 1 zorného pole (FOV): 7,5 ml pro tělesnou hmotnost pod 75 kg; 10 ml pro tělesnou hmotnost 75 kg a vyšší (odpovídající 0,1-0,15 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Zobrazování > 1 zorného pole (FOV): 15 ml pro tělesnou hmotnost pod 75 kg; 20 ml pro tělesnou hmotnost 75 kg a vyšší (odpovídající 0,2-0,3 mmol/kg tělesné hmotnosti).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se Gadobutrol FMK 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 Gadobutrol FMK 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 Gadobutrol FMK opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Pediatriká populace

U dětí všech věkových skupin (včetně donošených novorozenců) se doporučuje dávka 0,1 mmol gadobutrolu na kg tělesné hmotnosti (což je ekvivalent 0,1 ml Gadobutrol FMK 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 by měl být Gadobutrol FMK 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 injekce Gadobutrol FMK nemají 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 bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Gadobutrol se nesmí podávat intratekálně. Po intratekálním podání byly hlášeny závažné, život ohrožující a fatální případy, převážně s neurologickými reakcemi (např. kóma, encefalopatie, záchvaty).

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

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

Hypersenzitivita nebo jiné idiosynkratické reakce

Stejně jako jiné intravenózně podávané kontrastní látky může Gadobutrol FMK vyvolat anafylaktoidní/hypersenzitivní nebo jiné idiosynkratické reakce (např. syndrom akutní respirační tísně/plicní edém s a bez kontextu hypersenzitivních reakcí), 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 Gadobutrol FMK podloženo pečlivým zvážením poměru přínosu-rizika.

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

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

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Před podáním Gadobutrol FMK 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 s těžkou, akutní nebo chronickou 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 Gadobutrol FMK 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 Gadobutrol FMK, může být vhodným postupem k odstranění Gadobutrol FMK 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 by měl být Gadobutrol FMK 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.

Záchvatovitá 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 sodíku (23 mg) v jedné dávce (na základě průměrného množství podávaného 70kg 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

Údaje o podávání kontrastních látek obsahujících gadolinium včetně gadobutrolu těhotným ženám jsou omezené. Gadolinium může prostupovat placentou. Není známo, zda expozice gadoliniu souvisí s nežádoucími účinky na plod.

Studie provedené na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání vysokých dávek

(viz bod 5.3). Gadobutrol FMK 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 Gadobutrol FMK 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 Gadobutrol FMK je založen na výsledcích klinických studií, kterých se účastnilo více než 6 300 pacientů, a na postmarketingovém sledování.

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

Nejvýznamnějšími nežádoucími reakcemi, které byly u pacientů po podání Gadobutrol FMK pozorovány, jsou srdeční zástava, syndrom akutní respirační tísně / plicní edém a závažné anafylaktoidní reakce (včetně zástavy dechu a anafylaktického šoku).

Ve vzácných případech byly pozorovány opožděné anafylaktoidní nebo jiné idiosynkratické 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 Gadobutrol FMK 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 zaznamenané u pacientů, kterým byl podán gadobutrol, 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 ^{§*} , 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 [§] , 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 [*]		Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) ^{*1} Plicní edém ^{*1}
Gastrointestinální poruchy	Nauzeza	Zvracení	Sucho v ústech	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Erytém Pruritus (včetně celkového pruritu) Vyrážka (včetně celkové, makulózní, papulózní, pruritické vyrážky)		Nefrogenní systémová fibróza (NSF)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Reakce v místě vpichu injekce ⁰ , Pocit návalů horka	Malátnost, Pocit chladu	

¹ Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s hypersensitivními reakcemi i bez nich.

* 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 (viz bod 4.4). Byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po gadobutrolu (viz bod 4.4).

Po podání gadobutrolu 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 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 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Nejvyšší denní jednorázová dávka testovaná u lidí je 1,5 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti. Až dosud nebyly během klinického použití zaznamenány žádné známky intoxikace z předávkování.

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

V případě předávkování u pacientů s renální insuficiencí může být Gadobutrol FMK 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 kyseliny dihydroxy-hydroxymethylpropyl- tetraazacyklododekan-trioctové (butrol).

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

Klinická účinnost

V pivotní fázi III studie jater byla průměrná senzitivita v kombinované pre a post-kontrastní MRI pro pacienty léčené gadobutrolem 79 % a specifická byla 81 % pro detekci a klasifikaci suspektních maligních jaterních lézí (analýza založená na pacientech).

V pivotní fázi III studie ledvin byla průměrná senzitivita 91 % (analýza založená na pacientech) a 85 % (analýza založená na lézích) pro klasifikaci maligních a benigních renálních lézí. Průměrná specifická v analýze založené na pacientech byla 52 % a v analýze založené na lézích 82 %.

Zvýšení senzitivity z prekontrastní na kombinovanou pre a postkontrastní MRI pro pacienty léčené gadobutrolem bylo 33 % ve studii jater (analýza založená na pacientech) a 18 % ve studii ledvin (analýza založená na pacientech i lézích). Zvýšení specifické z prekontrastní na kombinovanou pre a postkontrastní MRI bylo 9 % ve studii jater (analýza založená na pacientech), zatímco ve studii ledvin nebylo žádné zvýšení specifické (analýza založená na pacientech i lézích).

Všechny výsledky jsou průměrné výsledky získané ve zaslepených posuzovatelských studiích.

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

Primární cílový parametr účinnosti byla celková preference podle mediánového zaslepeného posuzovatele buď pro gadobutrol nebo gadoterát-meglumin. Superiorita pro gadobutrol byla prokázána pomocí p-hodnoty 0,0004. V detailu, preference pro gadobutrol 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 gadobutrol ($p < 0,0003$). Procentuální zvýšení kontrastu bylo vyšší pro gadobutrol ve srovnání s gadoterát-megluminem se statisticky významným rozdílem pro zaslepeného posuzovatele ($p < 0,0003$). Poměr „contrast-to-noise“ vykazoval vyšší průměrnou hodnotu pro gadobutrol (129) ve srovnání s gadoterát-megluminem (98). Rozdíl nebyl statisticky významný.

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 nekontrastnímu zobrazování. Průměrný počet lézí detekovaných gadobutrolem (2,14) a gadoterátem (2,06) byl podobný.

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. Gadobutrol 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

Distribuce

Po intravenózním podání je Gadobutrol rychle distribuován do mimobuněčného prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná. Farmakokinetika gadobutrolu u lidí je úměrná dávce.

Po dávkách až do 0,4 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti plazmatická hladina klesá dvoufázovým způsobem. 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.

Biotransformace

Žádné metabolity byly nalezeny v plazmě nebo moči.

Eliminace

Do dvou hodin bylo více než 50 % a během 12 hodin více než 90 % podané dávky vyloučeno v moči s průměrným terminálním poločasem 1,8 hodin (rozpětí 1,3-2,1 hodin), což odpovídá renální eliminační rychlosti. Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg tělesné hmotnosti bylo průměrně 100,3 ± 2,6 % dávky vyloučeno během 72 h po podání. U zdravých osob je renální clearance gadobutrolu 1,1 až 1,7 ml/min/kg a tedy srovnatelná s renální clearance inulinu, což ukazuje na skutečnost, že gadobutrol je eliminován primárně glomerulární filtrací. Méně než 0,1 % dávky je eliminováno stolicí.

Charakteristicky u zvláštních skupin pacientů

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 (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)

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 terminální 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.

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 ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) byl střední konečný poločas prodloužen na 5,8 hodin, u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} < 30$ 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 ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) a na 0,16 ml/min/kg u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR} < 30$ 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 4.2 a 4.4). 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.

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 ploše povrchu těla) nebo 25-50x (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.

Radioaktivně značený gadobutrol podaný intravenózně kojícím samicím potkanů byl přenášen na narozená mláďata prostřednictvím mléka v méně než 0,1 % podané dávky.

U potkanů byla absorpce po perorálním podání velmi malá a činila přibližně 5 % na základě frakce dávky vyloučené v moči.

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.

Environmentální studie prokázaly, že perzistence a mobilita gadolinium 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

kyselina chlorovodíková, zředěná pro 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 po prvním otevření obalu:

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Opatření pro uchovávání přípravku po prvním otevření jsou popsána v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Léčivý přípravek je dostupný v injekčních lahvičkách ze skla třídy I (naplněných 2 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 30 ml injekčního roztoku) a v injekčních lahvičkách ze skla třídy II (naplněných 65 ml injekčního roztoku) s bromobutyl pryžovými zátkami a hliníkovými uzávěry s plastovými kryty. 1 nebo 10 injekčních lahviček v jedné krabici.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jakýkoliv roztok nepoužitý při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Oddělitelnou část štítku z injekčních 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, má být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

48/523/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2026