

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gadovist 1,0 mmol/ml  
injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (zodpovedá 1,0 mmolu gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolína).

1 injekčná liekovka s 2 ml obsahuje 1209,44 mg gadobutrolu  
1 injekčná liekovka so 7,5 ml obsahuje 4535,4 mg gadobutrolu  
1 injekčná liekovka s 15 ml obsahuje 9070,8 mg gadobutrolu  
1 injekčná liekovka s 30 ml obsahuje 18141,6 mg gadobutrolu

1 infúzna fľaša so 65 ml obsahuje 39306,8 mg gadobutrolu

1 naplnená injekčná striekačka s 5,0 ml obsahuje 3023,6 mg gadobutrolu  
1 naplnená injekčná striekačka so 7,5 ml obsahuje 4535,4 mg gadobutrolu  
1 naplnená injekčná striekačka s 10 ml obsahuje 6047,2 mg gadobutrolu  
1 naplnená injekčná striekačka s 15 ml obsahuje 9070,8 mg gadobutrolu  
1 naplnená injekčná striekačka s 20 ml obsahuje 12094,4 mg gadobutrolu

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok  
Číra bezfarebná až bledožltá tekutina.

Fyzikálno-chemické vlastnosti:  
Osmolalita pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H<sub>2</sub>O  
Viskozita pri 37 °C: 4,96 mPa·s

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

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

- zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní lebečnej dutiny a miechy pomocou zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI),

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

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

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

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

### Spôsob podávania

Tento liek je len na intravenózne podanie.

Požadovaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia. Vysoko kontrastná MRI sa môže vykonávať okamžite po podaní (krátko po injekčnom podaní v závislosti od použitých impulzných sekvencií a protokolu vyšetrenia).

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

Na vyšetrenia so zvýšeným kontrastom sú obzvlášť vhodné T<sub>1</sub>-vážené skenovacie sekvencie.

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

Návod na použitie:

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Tento liek sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať.

Gadovist sa nesmie použiť v prípade závažnej zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia obalu. Kontrastná látka, ktorá sa nepoužila pri jednom vyšetrení, sa musí zlikvidovať.

### Injekčné liekovky

Gadovist sa musí odoberať do injekčnej striekačky z injekčnej liekovky bezprostredne pred použitím.

Gumová zátka sa nikdy nesmie prepichnúť viac ako jedenkrát.

### 65 ml infúzne fľaše

Ak sa tento liek plánuje podať pomocou automatického injektora, vhodnosť jeho plánovaného použitia musí byť potvrdená výrobcom zdravotníckej pomôcky. Striktne sa musia dodržiavať aj všetky ďalšie pokyny výrobcu príslušného zariadenia.

### Naplnené injekčné striekačky

Naplnená injekčná striekačka sa musí vybrať z balenia a pripravovať na podanie injekcie až bezprostredne pred použitím. Uzáver pripájacieho kužela striekačky sa má z naplnenej injekčnej striekačky odstrániť bezprostredne pred použitím.

## Dávkovanie

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

### *Dospelí*

#### Indikácie pre CNS

Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmol na kilogram telesnej hmotnosti (mmol/kg telesnej hmotnosti). To zodpovedá 0,1 ml 1,0 mol/l roztoku na kg telesnej hmotnosti.

Ak pretrváva výrazné klinické podozrenie na lézie napriek normálnemu výsledku MRI alebo ak by presnejšie informácie mohli ovplyvniť liečbu pacienta, môže sa do 30 minút od prvej injekcie podať ďalšia injekcia až do 0,2 ml/kg telesnej hmotnosti.

#### Zobrazovanie celého tela pomocou MRI (okrem MRA)

Na zodpovedanie klinickej otázky je vo všeobecnosti postačujúce podanie 0,1 ml Gadovistu na kilogram telesnej hmotnosti.

#### CE-MRA

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

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

### *Špeciálne skupiny pacientov*

#### **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**

Gadovist sa má použiť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene len po starostlivom vyhodnotení pomeru rizika a prínosu a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať nekontrastným zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) (pozri časť 4.4). Ak sa použitiu Gadovistu nemožno vyhnúť, dávka nesmie prekročiť 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní sa injekcie Gadovistu nesmú opakovať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

#### **Pediatrická populácia**

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

#### **Novorodenci do 4.týždňa veku a dojčatá do 1 roku**

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

#### **Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)**

Úprava dávky sa nepovažuje za nevyhnutnú. U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Obvyklé bezpečnostné požiadavky pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou, najmä vylúčenie feromagnetických materiálov, platia aj pri používaní Gadovistu.

- Hypersenzitívne reakcie

Rovnako ako u ostatných intravenózných kontrastných látok, aj podanie Gadovistu môže byť spojené s anafylaktoidnými/ hypersenzitívnymi reakciami, alebo ďalšími idiosynkratickými reakciami, ktoré sú charakterizované kardiovaskulárnymi, respiračnými alebo kožnými prejavmi v rozsahu až po závažné reakcie vrátane šoku. Pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami sú vo všeobecnosti náchylnejší na závažné alebo až fatálne dôsledky závažných hypersenzitívnych reakcií.

Riziko hypersenzitívnych reakcií môže byť vyššie v prípade:

- predošlých reakcií na kontrastné látky,
- bronchiálnej astmy v anamnéze,
- alergických stavov v anamnéze.

Rozhodnutiu o použití Gadovistu u pacientov s alergickou predispozíciou musí predchádzať veľmi dôkladné posúdenie pomeru rizika a prínosu.

Väčšina týchto reakcií sa objaví do pol hodiny po podaní lieku. Preto sa po podaní odporúča sledovanie pacienta.

Je potrebná medikácia na liečbu hypersenzitívnych reakcií ako aj pripravenosť na zavedenie opatrení neodkladnej starostlivosti (pozri časť 4.2).

Zriedkavo sa vyskytli oneskorené reakcie (po hodinách až niekoľkých dňoch), pozri časť 4.8.

- Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov s akútnou alebo chronickou ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sú hlásenia o nefrogénnej systémovej fibróze (NSF) spojenej s používaním niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium. Pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu pečene sú vystavení osobitnému riziku, pretože výskyt akútneho renálneho zlyhania je v tejto skupine vysoký.

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

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

- Novorodenci a dojčatá

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

- Starší pacienti

Keďže u starších pacientov môže byť renálny klírens gadobutrolu porušený, je osobitne dôležité pacientov vo veku 65 rokov a starších podrobiť skriningu dysfunkcie obličiek.

- Záchvaty krčv

Tak ako u iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, aj tu je potrebná osobitná opatnosť u pacientov s nízkym prahom pre vznik záchvatov krčv.

- Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku (na základe priemerného množstva podávaného osobám s hmotnosťou 70 kg), čiže je v podstate „bez obsahu sodíka“.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie interakcií.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

O používaní gadobutrolu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po opakovaných vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Gadovist sa nemá používať počas gravidity pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje použitie gadobutrolu.

##### Dojčenie

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

##### Fertilita

Štúdie na zvieratách nenaznačujú poruchy plodnosti.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie lieku ( $\geq 0,5\%$ ) u pacientov, ktorým sa podal Gadovist sú bolesť hlavy, nauzea, a závrat.

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorým sa podal Gadovist sú zastavenie srdca a závažné anafylaktoidné reakcie (vrátane zastavenia dýchania a anafylaktického šoku).

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

Väčšina nežiaducich účinkov bola miernej až stredne závažnej intenzity.

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

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

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

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

Trieda orgánového systému	Frekvencia			
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitivita / anafylaktoidná reakcia* <sup>#</sup> (napr. anafylaktoidný šok <sup>§*</sup> , zlyhanie krvného obehu <sup>§*</sup> , zastavenie dýchania <sup>§*</sup> , pľúcny edém <sup>§*</sup> , bronchospazmus <sup>§</sup> , cyanóza <sup>§</sup> , orofaryngeálny opuch <sup>§*</sup> , laryngeálny edém <sup>§</sup> , hypotenzia*, zvýšený tlak krvi <sup>§</sup> , bolesť na hrudi <sup>§</sup> , žihľavka, edém tváre, angioedém <sup>§</sup> ,		

	Frekvencia			
	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<b>Trieda orgánového systému</b>				
		konjunktivitída <sup>§</sup> , edém očných viečok, nával horúčavy, hyperhidróza <sup>§</sup> , kašeľ <sup>§</sup> , kýchanie <sup>§</sup> , pocit pálenia <sup>§</sup> , bledosť <sup>§</sup> )		
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy	Závrat Dysgeúzia Parestézia	Strata vedomia* Záchvaty krčv Parozmia	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Tachykardia Palpitácie	Zastavenie srdca*
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Dyspnoe*		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea	Vracanie	Sucho v ústach	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Erytém Pruritus (vrátane celkového svrbenia) Vyrážka (vrátane celkovej, makulárnej, papulárnej, svrbivej vyrážky)		Nefrogénna systémová fibróza (NSF)
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		Reakcie v mieste vpichu <sup>0</sup> Pocit horúčavy	Malátnosť Pocit chladu	

\* Hlásili sa život ohrozujúce a/alebo smrteľné následky týchto nežiaducich reakcií

<sup>#</sup> Žiaden z jednotlivých symptómov nežiaducich reakcií z klinických skúšaní, uvedených pri termíne „Hypersenzitivita / anafylaktoidná reakcia“ nedosahuje frekvenciu výskytu vyššiu ako „zriedkavá“ (okrem žihľavky)

<sup>§</sup> Hypersenzitivita / anafylaktoidné reakcie identifikované iba po uvedení lieku na trh (frekvencia neznáma)

<sup>0</sup> Reakcie v mieste vpichu (rôzne druhy) zahŕňajú nasledovné termíny: extravazácia v mieste podania injekcie, pálenie v mieste podania injekcie, chlad v mieste podania injekcie, teplo v mieste podania injekcie, erytém alebo vyrážka v mieste podanie injekcie, bolesť v mieste podania injekcie, hematóm v mieste podania injekcie

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

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

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

#### Pediatrická populácia

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

### **4.9 Predávkovanie**

Maximálna jednorazová denná dávka testovaná u ľudí predstavuje 1,5 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti.

Doteraz sa počas klinického používania nehlásili žiadne príznaky intoxikácie z predávkovania.

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Kontrastné látky na magnetickú rezonanciu, paramagnetické kontrastné látky. ATC kód : V08CA09

#### Mechanizmus účinku

Účinok na zvyšovanie kontrastu sprostredkúva gadobutrol, neiónový komplex obsahujúci gadolínium(III) a makrocyclický ligand kyseliny dihydroxy-hydroxymetylpropyl-tetraazacyklododekán-trioctovej (butrol).

#### Farmakodynamické účinky

Pri klinických dávkach gadobutrol spôsobuje skracovanie relaxačných časov protónov v tkanivovej vode. Pri sile magnetického poľa 0,47 T (20 MHz), pH 7 a 40 °C je paramagnetický účinok (relaxivita), určený z účinku na spin-mriežkový relaxačný čas (T1) meraný v plazme - je približne 5,6 l mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup> a spin-spinový relaxačný čas (T2) je približne 6,5 l mmol<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>. V rozsahu 0,47 až 2,0 Tesla relaxivita vykazuje iba miernu závislosť od sily magnetického poľa.



Účinok na čas T2 spôsobuje pri vysokých lokálnych koncentráciách gadobutrolu v tkanive zoslabenie intenzity signálu.

### Klinická účinnosť

Priemerná citlivosť v kombinovanej pred- a postkontrastnej MRI v pivotnej štúdií pečene fázy III dosahovala u pacientov, ktorým sa podával Gadovist, hodnotu 79 % a špecifickosť dosahovala hodnotu 81 % pre detekciu lézií a klasifikáciu podozrení na malígne pečenevé lézie (analýza založená na údajoch o pacientoch).

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

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

V štúdií dizajnovanej ako intraindividuálne crossover porovnanie sa Gadovist porovnával s gadoterátmeoglumínom (vždy 0,1 mmol/kg) u 132 pacientov pri vizualizácii zvýraznených cerebrálnych neoplastických lézií.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola celková preferencia buď Gadovistu alebo gadoterátmeoglumínu mediánom zaslepených hodnotiteľov. Superioritu Gadovistu demonštrovala hodnota  $p=0,0004$ . Preferencia Gadovistu bola stanovená u 42 pacientov (32%) v porovnaní s celkovou preferenciou pre gadoterátmeoglumín u 16 pacientov (12%). U 74 pacientov (56 %) sa nestanovila preferencia pre žiadnu z uvedených kontrastných látok.

V sekundárnych-premenných sa podiel mozgových lézií zistil štatisticky vyšší pre Gadovist ( $p < 0,0003$ ). Zvýšenie kontrastu bolo u Gadovistu v porovnaní s gadoterátmeoglumínom percentuálne vyššie, so štatisticky významným rozdielom u zaslepených hodnotiteľov ( $p < 0,0003$ ). Pomer kontrastu k šumu ukázal vyššiu priemernú hodnotu pre Gadovist (129) v porovnaní s gadoterátmeoglumínom (98). Rozdiel nebol štatisticky významný.

### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Po intravenóznom podaní sa gadobutrol rýchlo distribuuje v mimobunkovom priestore. Väzba na bielkoviny v plazme je zanedbateľná. Farmakokinetika gadobutrolu u ľudí je závislá od dávky. Po dávkach do 0,4 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti hladina v plazme klesá v dvoch fázach. Pri dávke 0,1 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti bola 2 minúty po injekčnej aplikácii zmeraná

priemerná hodnota 0,59 mmolu gadobutrolu/l plazmy a 60 minút po injekčnej aplikácii hodnota 0,3 mmolu gadobutrolu/l plazmy.

#### Biotransformácia

V plazme ani moči sa nenašli žiadne metabolity.

#### Eliminácia

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

### **Charakteristiky v osobitných skupinách pacientov**

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika gadobutrolu je u pediatrickej populácie do 18 rokov a u dospelých podobná (pozri časť 4.2).

Vykonal sa dve štúdie fázy I/III s jednorazovou dávkou u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov. Farmakokinetika sa vyhodnotila u 130 pediatrických pacientov vo veku 2-<18 rokov a u 43 pediatrických pacientov do 2 rokov (vrátane donosených novorodencov).

Ukázalo sa, že farmakokinetický profil (PK) gadobutrolu u detí každého veku je podobný ako u dospelých, čo má za následok rovnaké hodnoty pre plochu pod krivkou (AUC), plazmatický klírens normalizovaný na telesnú hmotnosť ( $CL_{\text{tot}}$ ) a distribučný objem ( $V_{\text{ss}}$ ) ako aj polčas eliminácie a rýchlosť vylučovania.

Približne 99% (medián) dávky sa vylúčilo močom do 6 hodín (v skupine pacientov vo veku 2-18 rokov).

#### Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Z dôvodu vekom podmienených fyziologických zmien funkcie obličiek sa u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a starších) zvýšila systémová expozícia o približne 33 % (muži) a 54 % (ženy) a terminálny polčas o približne 33 % (muži) a 58 % (ženy). Plazmatický klírens sa znížil o približne 25 % (muži) respektíve o 35 % (ženy). Vylúčenie podanej dávky močom bolo u všetkých dobrovoľníkov ukončené po 24 hodinách a medzi staršími a mladšími zdravými dobrovoľníkmi neboli žiadne rozdiely.

#### Porucha funkcie obličiek

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

U pacientov, u ktorých sa vyžaduje dialýza sa gadobutrol takmer úplne vylúčil zo séra po troch dialýzach.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Opakované intravenózne podávanie v štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobilo spomalenie embryonálneho vývoja u potkanov a králikov a zvýšenú embryonálnu úmrtnosť u potkanov, králikov a opíc pri hladinách dávok 8 až 16-násobne prevyšujúcich (na základe plochy telesného povrchu) alebo 25 až 50-násobne prevyšujúcich (na základe telesnej hmotnosti) diagnostickú dávku u ľudí. Nie je známe, či tieto účinky môžu byť vyvolané aj jednorazovým podaním. Štúdie toxicity s jednorazovými a opakovanými dávkami u novonarodených a nedospelých potkanov neodhalili osobitné riziko pre použitie u detí každého veku, vrátane donosených novorodencov a dojčiat.

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

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

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu:

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

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Injekčné liekovky:

Injekčná liekovka zo skla typu I, chlórbutylkaučuková zátka, zvnútra i zvonku lakovaná hliníková obruba, obsahujúca 2 ml, 7,5 ml, 15 ml alebo 30 ml injekčného roztoku.

#### Infúzne fľaše:

Fľaša zo skla typu II so zátkou z chlórbutylkaučuku, zvnútra i zvonku lakovaná hliníková obruba, obsahujúca 65 ml injekčného roztoku.

#### Sklenené naplnené injekčné striekačky:

Naplnená injekčná striekačka zo skla typu I s piestovou zátkou z chlórbutylkaučuku a uzáverom pripájacieho kužela striekačky z chlórbutylkaučuku, obsahujúca 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml alebo 20 ml injekčného roztoku.

#### Plastové naplnené injekčné striekačky:

Naplnená injekčná striekačka z cyklo-olefin polyméru s piestovou zátkou zo silikonizovaného bromobutylu a uzáverom pripájacieho kužela striekačky z termoplastického elastoméru, obsahujúca 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml alebo 20 ml injekčného roztoku.

#### Veľkosť balenia :

1 a 3 injekčné liekovky s 2 ml injekčného roztoku

1 a 10 injekčných liekoviek so 7,5, 15 alebo 30 ml injekčného roztoku

1 a 10 fliaš so 65 ml injekčného roztoku

1,5 a 10 sklenených naplnených injekčných striekačiek 10 ml s 5 ml, 7,5 ml a 10 ml injekčného roztoku

1,5 a 10 sklenených naplnených injekčných striekačiek 17 ml s 15 ml injekčného roztoku

1,5 a 10 sklenených naplnených injekčných striekačiek 20 ml s 20 ml injekčného roztoku

1 a 5 plastových naplnených injekčných striekačiek 10 ml s 5 ml, 7,5 ml a 10 ml injekčného roztoku

1 a 5 plastových naplnených injekčných striekačiek 20 ml s 15 ml a 20 ml injekčného roztoku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Kontrastná látka, ktorá sa nepoužila pri jednom vyšetrení, sa musí zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Na záznam z vyšetrenia pacienta sa má nalepiť odlepovací označovací štítok z injekčných liekoviek/naplnených injekčných striekačiek/ fliaš, aby bolo možné presne zaznamenať, ktorá kontrastná látka obsahujúca gadolínium sa použila. Má sa zaznamenať aj použitá dávka.

Ak sa používa elektronická zdravotná dokumentácia, má sa do záznamu z vyšetrenia pacienta zaznamenať názov lieku, číslo šarže a použitá dávka.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

48/0046/04-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 02. marca 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. októbra 2008

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Apríl 2020