

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadobutrol Farmak, 1,0 mmol/mL, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 604,72 mg gadobutrolu (w postaci monohydratu) (co odpowiada 1,0 mmol gadobutrolu zawierającego 157,25 mg gadolinu).

1 fiolka po 2 mL zawiera 1209,44 mg gadobutrolu
1 fiolka po 7,5 mL zawiera 4535,4 mg gadobutrolu
1 fiolka po 10 mL zawiera 6047,2 mg gadobutrolu
1 fiolka po 15 mL zawiera 9070,8 mg gadobutrolu
1 fiolka po 30 mL zawiera 18141,6 mg gadobutrolu
1 fiolka po 65 mL zawiera 39306,8 mg gadobutrolu

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 mL zawiera 0,00056 mmol (co odpowiada 0,013 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

Właściwości fizykochemiczne:
Osmolalność w temperaturze 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O
Lepkość w temperaturze 37°C: 4,96 mPa·s

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki. Produkt leczniczy Gadobutrol Farmak stosuje się u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) w następujących wskazaniach:

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) mózgu i kręgosłupa.
- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub nerek u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem lub dowodami obecności zmian ogniskowych w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodne lub złośliwe.
- Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. *contrast enhancement in magnetic resonance angiography* – CE-MRA).

Produkt leczniczy Gadobutrol Farmak można również stosować w badaniu metodą rezonansu magnetycznego zmian patologicznych całego ciała.

Ułatwia on zobrazowanie zaburzeń w strukturze lub zmian ogniskowych i pomaga w różnicowaniu tkanki zdrowej i patologicznie zmienionej.

Produkt leczniczy Gadobutrol Farmak należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) bez wzmocnienia kontrastowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Gadobutrol Farmak powinien być podawany przez fachowych pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w wykonywaniu badań metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do wstrzykiwań dożylnych.

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym. Badanie MRI z zastosowaniem środka kontrastowego można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (lub krótko po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanych sekwencji impulsów i protokołu badania).

Optymalne działanie środka kontrastowego występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku badania angiograficznego (CE-MRA) i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego Gadobutrol Farmak w przypadku oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej i rodzaju tkanki).

Do badań ze wzmocnieniem kontrastowym szczególnie przydatne jest wykonanie skanów w sekwencji T1-zależnej.

W miarę możliwości środek kontrastowy powinien być podawany donaczyniowo pacjentowi w pozycji leżącej. Po podaniu produktu leczniczego należy obserwować pacjenta przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że w tym okresie występuje większość działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Instrukcja użycia:

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Przed użyciem produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadobutrol Farmak w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia opakowania. Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Produkt Gadobutrol Farmak należy pobierać do strzykawki bezpośrednio przed użyciem. Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.

Jeśli ten produkt leczniczy ma być stosowany przy użyciu automatycznego systemu aplikacji, jego przydatność do zamierzonego zastosowania musi zostać potwierdzona przez producenta wyrobu medycznego. Należy również ściśle przestrzegać wszelkich dodatkowych instrukcji producenta danego urządzenia medycznego.

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą wzmocnienie kontrastowe wystarczające dla celów diagnostycznych. Dawkę należy obliczyć w oparciu o masę ciała pacjenta. Nie powinna ona przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Dorośli

Badanie OUN:

Zalecana dawka to 0,1 mmol produktu leczniczego Gadobutrol Farmak na kg masy ciała (mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 mL/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Jeśli pomimo ujemnego wyniku badania MRI nadal istnieje istotne kliniczne podejrzenie obecności zmiany chorobowej lub jeśli uzyskanie dokładniejszych informacji może wpłynąć na leczenie chorego,

można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu leczniczego w dawce do 0,2 mL/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.

W badaniach obrazowych OUN minimalna dawka, którą można podawać to 0,075 mmol gadobutrolu na kg masy ciała (co odpowiada 0,075 mL produktu leczniczego Gadobutrol Farmak na kg masy ciała) (patrz punkt 5.1).

Badanie metodą MRI całego ciała (z wyjątkiem MRA)

Zazwyczaj podanie 0,1 mL produktu leczniczego Gadobutrol Farmak na kg masy ciała jest wystarczające do postawienia diagnozy.

Badania CE-MRA

Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. *field of view* – FOV): 7,5 mL przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 mL przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,1–0,15 mmol/kg mc.).

Obrazowanie >1 pola widzenia (ang. *field of view* – FOV): 15 mL przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 mL przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,2–0,3 mmol/kg mc.).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Gadobutrol Farmak można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. *glomerular filtration rate* – GFR < 30 mL/min/1,73 m²) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i nie można jej uzyskać w badaniu metodą MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie produktu leczniczego Gadobutrol Farmak jest konieczne, nie należy stosować dawki większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała.

Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięcia produktu leczniczego Gadobutrol Farmak nie powinny być powtarzane, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Dzieci i młodzież

U dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) zalecana dawka wynosi 0,1 mmol gadobutrolu na kg masy ciała (co odpowiada 0,1 mL produktu leczniczego Gadobutrol Farmak na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 4.1).

Noworodki do 4 tygodnia życia oraz niemowlęta do 1. roku życia

Ze względu na niedojrzałą funkcję nerek u noworodków do 4 tygodnia życia oraz u niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Gadobutrol Farmak należy stosować u tych pacjentów tylko po starannym rozważeniu, w dawce nie większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. W trakcie badania nie wolno zastosować więcej niż jednej dawki. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięcia produktu leczniczego Gadobutrol Farmak nie powinny być powtarzane, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsi)

Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie wolno podawać gadobutrolu dokanałowo. Po podaniu dokanałowym notowano przypadki poważnych, zagrażających życiu i zakończonych zgonem reakcji, głównie neurologicznych (np. śpiączka, encefalopatia, drgawki).

Wstrzykiwanie produktu leczniczego Gadobutrol Farmak do żył o małym świetle niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk.

Podczas stosowania produktu leczniczego Gadobutrol Farmak obowiązują również standardowe wymogi bezpieczeństwa dotyczące obrazowania metodą rezonansu magnetycznego, zwłaszcza dotyczące wykluczenia materiałów ferromagnetycznych.

Nadwrażliwość lub inne reakcje idiosynkratyczne

Tak jak w przypadku innych środków kontrastowych, stosowanie produktu leczniczego Gadobutrol Farmak może być związane z reakcjami anafilaktooidalnymi/nadwrażliwości lub innymi reakcjami idiosynkratycznymi (np. zespół ostrej niewydolności oddechowej/obrzęk płuc, jako reakcja nadwrażliwości lub o innym podłożu), charakteryzującymi się objawami ze strony układu krążenia, oddechowego lub objawami skórnymi, do ciężkich reakcji, w tym wstrząsu. Ogólnie, pacjenci z chorobami układu krążenia są bardziej podatni na wystąpienie poważnych objawów, nawet zgonu w wyniku ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości może być większe w przypadku:

- występujących w przeszłości reakcji na środki kontrastowe,
- astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- chorób alergicznych w wywiadzie.

U pacjentów ze skłonnością do alergii decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Gadobutrol Farmak musi zostać podjęta po szczególnie uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Większość reakcji występuje w ciągu pół godziny od podania produktu leczniczego. Dlatego zalecane jest obserwowanie pacjenta po wykonaniu badania.

Konieczne jest zapewnienie dostępu do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadwrażliwości lub innych reakcji idiosynkrazji, oraz przygotowanie do podjęcia natychmiastowych działań doraźnych (patrz punkt 4.2).

Rzadko obserwowano reakcje opóźnione (po upływie godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności nerek

Przed podaniem produktu leczniczego Gadobutrol Farmak zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. *nephrogenic systemic fibrosis* – NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest duże.

Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu leczniczego Gadobutrol Farmak, ten produkt można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołooperyacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i nie można jej uzyskać w badaniu metodą MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym.

Hemodializa przeprowadzona zaraz po podaniu produktu leczniczego Gadobutrol Farmak może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Noworodki i niemowlęta

Ze względu na niedojrzałą czynność nerek u noworodków do 4. tygodnia życia oraz u niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Gadobutrol Farmak należy stosować u tych pacjentów tylko po starannym rozważeniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadobutrolu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek.

Napady drgawkowe

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zawierających gadolin, u chorych z niskim progiem drgawkowym konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności.

Substancje pomocnicze

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę (na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania środków kontrastujących zawierających związki gadolinu, w tym gadobutrol, u kobiet w ciąży są ograniczone. Gadolin może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy narażenie na gadolin wiąże się z niepożądanym działaniem na płód.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Gadobutrol Farmak nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobutrolu.

Karmienie piersią

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie należy spodziewać się wpływu na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Gadobutrol Farmak.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Gadobutrol Farmak jest opracowany w oparciu o dane uzyskane od ponad 6 300 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gadobutrol Farmak najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 0,5\%$) są: ból głowy, nudności, zawroty głowy.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Gadobutrol Farmak najcięższymi działaniami niepożądanymi są: zatrzymanie akcji serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej/obrzęk płuc i ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym zatrzymanie oddechu i wstrząs anafilaktyczny).

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje alergiczne lub inne reakcje idiosynkratyczne (od kilku godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu gadobutrolu są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). W celu opisanie określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z częstością występowania, którą pogrupowano według konwencji: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). Działania niepożądane zaobserwowane jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla których częstość występowania nie mogła być określona, zostały przedstawione w kolumnie zatytułowanej „Częstość nieznana”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najpoważniejszych do najmniej poważnych.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów, którym podano gadobutrol

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania			
	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość/reakcja rzekomoanafilaktyczna ^{##} (np. wstrząs rzekomoanafilaktyczny ^{§*} , zapaść naczyniowa ^{§*} , zatrzymanie oddechu ^{§*} , skurcz oskrzeli [§] , sinica [§] , obrzęk jamy ustnej i gardła ^{§*} , obrzęk krtani [§] , niedociśnienie [*] , wzrost ciśnienia krwi [§] , ból w klatce piersiowej [§] , pokrzywka, obrzęk twarzy, obrzęk naczyń ruchomy [§] , zapalenie spojówek [§] , obrzęk powiek, uderzenie gorąca, nadmierne pocenie się [§] , kaszel [§] , kichanie [§] , uczucie pieczenia [§] , bledność [§])		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje	utrata świadomości [*] , drgawki, omamy węchowe	
Zaburzenia serca			tachykardia, kołatanie serca	zatrzymanie akcji serca [*]

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność*		zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>)* ¹ , obrzęk płuc* ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		rumień, świąd (w tym świąd uogólniony), wysypka (w tym wysypka uogólniona, plamkowa, grudkowa, wysypka ze świądem)		nerkopochoodne zwłóknienie układowe (NSF, ang. <i>Nephrogenic Systemic Fibrosis</i>)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu wstrzyknięcia ⁰ , uczucie gorąca	złe samopoczucie, uczucie zimna	

¹ Tego typu działania niepożądane zgłaszano zarówno jako reakcja nadwrażliwości lub o innym podłożu.

* Zgłaszano przypadki zagrożenia życia i (lub) przypadki zgonów.

Żadne z poszczególnych działań niepożądanych wymienionych przy nadwrażliwości lub reakcji rzekomoanafilaktycznej, zgłoszonych w trakcie badań klinicznych nie osiągnęło częstości występowania większej niż „rzadko” (z wyjątkiem pokrzywki).

§ Nadwrażliwość/reakcje rzekomoanafilaktyczne obserwowano jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana).

⁰ Do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) należy zaliczyć: wynaczynienia w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia, rumień lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia.

Pacjenci ze skłonnością do alergii są częściej narażeni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości niż inni pacjenci.

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochoodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania gadobutrolu (patrz punkt 4.4).

Po podaniu gadobutrolu obserwowano wahania parametrów czynności nerek, w tym wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież

W oparciu o dwa badania fazy I/III pojedynczej dawki u 138 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat i u 44 pacjentów w wieku od 0 do 2 lat (patrz punkt 5.1), częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) są zgodne z profilem działań niepożądanych występującym u dorosłych. Potwierdzono to w badaniu fazy IV, z udziałem ponad 1 100 pacjentów pediatrycznych oraz na podstawie danych z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa,
tel.: + 48 22 49 21 301 faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna pojedyncza dawka dzienna gadobutrolu, wynosi 1,5 mmol gadobutrolu/kg mc. Dotychczas nie zgłaszano objawów intoksykacji wynikających z przedawkowania produktu w trakcie stosowania klinicznego.

W przypadku nieumyślnego przedawkowania, w ramach środków ostrożności zaleca się monitorowanie czynności układu krążenia (w tym EKG) i kontrolę czynności nerek.

W przypadku przedawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, produkt leczniczy Gadobutrol Farmak można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Po 3 sesjach hemodializy około 98% produktu zostaje usunięte z organizmu. Jednak brak dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kod ATC: V08CA09

Mechanizm działania

Działanie kontrastowe zapewniane jest przez gadobutrol – obojętny (niejonowy) kompleks składający się z gadolinu (III) oraz makrocyclicznego ligandu kwasu dihydroksyhydroksymetylopropylotetraazacyklododekanotrójowego (butrolu).

Działanie farmakodynamiczne

Relaksacyjność gadobutrolu oznaczona *in vitro* w ludzkiej krwi/osoczu w warunkach fizjologicznych dla klinicznie istotnych wartości natężenia pola magnetycznego (1,5 i 3,0 T) zawiera się w przedziale od 3,47 do 4,97 l/mmol/s.

W dawkach klinicznych istotnie wyrażona relaksacyjność gadobutrolu prowadzi do skrócenia czasów relaksacji protonów w wodzie obecnej w tkankach.

Trwałość kompleksu gadobutrolu była zbadana *in vitro* w warunkach fizjologicznych (w ludzkiej surowicy natywnej dla pH 7,4 i temperatury 37°C) przez okres 15 dni. Ilość jonów gadolinu uwalnianych z gadobutrolu pozostawała poniżej granicy oznaczalności wynoszącej 0,1 mol% całkowitej ilości gadolinu, co wskazuje na wysoką stabilność kompleksu gadobutrolu w badanych warunkach.

Skuteczność kliniczna

W kluczowym badaniu III fazy dotyczącym wątroby średnia czułość w połączonym badaniu metodą MRI przed i po podaniu kontrastu u pacjentów leczonych gadobutrolem wyniosła 79%, a swoistość 81% w wykrywaniu i klasyfikacji podejrzanych zmian nowotworowych wątroby (analiza oparta na danych pacjentów).

W kluczowym badaniu III fazy dotyczącym nerek średnia czułość wyniosła 91% (analiza oparta na danych pacjentów) i 85% (analiza oparta na zmianach chorobowych) w przypadku klasyfikacji zmian

nerkowych jako złośliwe lub łagodne. Średnia swoistość w analizie opartej na danych pacjentów wyniosła 52%, a w analizie opartej na zmianach chorobowych 82%.

Wzrost czułości od badania MRI przed podaniem kontrastu do badania MRI przed i po podaniu kontrastu u pacjentów leczonych gadobutrolem wyniósł 33% w badaniu wątroby (analiza oparta na danych pacjentów) i 18% w badaniu nerek (zarówno analiza oparta na danych pacjentów, jak i analiza oparta na zmianach chorobowych). Wzrost swoistości od badania MRI przed podaniem kontrastu do badania MRI przed i po podaniu kontrastu wyniósł 9% w badaniu wątroby (analiza oparta na danych pacjentów), natomiast nie odnotowano wzrostu swoistości w badaniu nerek (analiza oparta na danych pacjentów oraz analiza oparta na zmianach chorobowych).

Wszystkie wyniki są średnimi wynikami uzyskanymi w próbach zaślepionych dla osób oceniających.

W badaniu zaplanowanym jako porównanie wewnątrzsobnicze w układzie naprzemiennym gadobutrol porównywano z solą megluminową kwasu gadoterowego (oba produkty w dawce 0,1 mmol/kg) w celu wizualizacji wykontrastowanych zmian nowotworowych w mózgu u 132 pacjentów.

Głównym punktem końcowym skuteczności była ogólna preferencja gadobutrolu lub soli megluminowej kwasu gadoterowego na podstawie mediany odczytu w próbie zaślepionej dla osoby oceniającej. Przewagę gadobutrolu wykazano na podstawie wartości p wynoszącej 0,0004. Przewagę gadobutrolu stwierdzono w przypadku 42 pacjentów (32%) w porównaniu z ogólną wyższością soli megluminowej kwasu gadoterowego u 16 pacjentów (12%). U 74 pacjentów (56%) nie stwierdzono przewagi żadnego z dwóch podanych środków kontrastowych.

W przypadku zmiennych drugorzędowych stwierdzono, że stosunek sygnału zmiany do sygnału tkanki mózgu był statystycznie istotnie wyższy dla gadobutrolu ($p < 0,0003$). Wartość procentowa wzmocnienia była wyższa dla gadobutrolu w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego, przy czym zaobserwowano statystycznie istotną różnicę względem osoby oceniającej w zaślepionej próbie ($p < 0,0003$).

W przypadku oceny stosunku kontrastu do szumu stwierdzono wyższą wartość średnią dla gadobutrolu (129) w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego (98). Różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu zaprojektowanym jako porównanie wewnątrzsobnicze w układzie naprzemiennym, porównywano skuteczność gadobutrolu w zmniejszonej dawce 0,075 mmol/kg mc. ze skutecznością soli megluminowej kwasu gadoterowego w standardowej dawce 0,1 mmol/kg mc. w badaniach obrazowych OUN metodą MRI z kontrastem u 141 pacjentów, u których stwierdzono zmiany w obrębie OUN ulegające wzmocnieniu w badaniu obrazowym metodą MRI z zastosowaniem soli megluminowej kwasu gadoterowego. Zmienne pierwszorzędowe obejmowały wzmocnienie kontrastowe zmiany, morfologię zmiany oraz widoczność granicy zmiany. Obrazy były analizowane w zaślepionej próbie przez trzy niezależne osoby oceniające. Dla wszystkich trzech zmiennych pierwszorzędowych wykazano nie mniejszą skuteczność gadobutrolu niż soli megluminowej kwasu gadoterowego pod względem stopnia poprawy obrazowania analizowanych zmiennych w porównaniu do obrazowania bez wzmocnienia kontrastowego (co najmniej 80% zachowanego efektu) na podstawie średniej oceny zmiennych dokonanej przez osoby oceniające. Średnia liczba wykrytych zmian po zastosowaniu gadobutrolu (2,14) i soli megluminowej kwasu gadoterowego (2,06) była podobna.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa badania fazy I/III z pojedynczą dawką kontrastu u 138 pacjentów z planowym badaniem metodą rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego, wątroby i nerek ze wzmocnieniem kontrastowym lub angiografią rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym oraz u 44 pacjentów w wieku 0 do 2 lat (w tym noworodków donoszonych) z planowym badaniem metodą rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym dowolnej części ciała. Wykazano skuteczność diagnostyczną i zwiększenie pewności diagnostycznej dla wszystkich parametrów ocenianych w badaniach oraz nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami pediatrycznymi w porównaniu z dorosłymi. Gadobutrol był dobrze tolerowany w badaniach i wykazywał taki sam profil bezpieczeństwa gadobutrolu jak u dorosłych.

Bezpieczeństwo kliniczne

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych po podaniu gadobutrolu w różnych wskazaniach były przedmiotem rozległego, międzynarodowego, prospektywnego, nieinterwencyjnego badania klinicznego (GARDIAN). Populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała 23 708 pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, w tym dzieci (n = 1 142; 4,8%) oraz osoby w podeszłym wieku (n = 4 330; 18,3% w wieku od 65 do <80 lat i n = 526; 2,2% w wieku ≥ 80 lat). Mediana wieku wynosiła 51,9 lat. Dwustu dwóch pacjentów (0,9%) zgłosiło łącznie 251 zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE), a 170 (0,7%) zgłosiło 215 przypadków klasyfikowanych jako niepożądane działanie leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR), większość (97,7%) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były nudności (0,3%), wymioty (0,1%) i zawroty głowy (0,1%). Częstość występowania niepożądanych działań produktu leczniczego wynosiła 0,9% u kobiet i 0,6% u mężczyzn. Nie było różnic w częstości występowania niepożądanych działań produktu leczniczego w zależności od dawki gadobutrolu. U czterech ze 170 pacjentów zgłaszających niepożądane działania produktu leczniczego (0,02%) wystąpiły poważne działania niepożądane, w tym jeden wstrząs anafilaktyczny ze skutkiem śmiertelnym.

W odniesieniu do dzieci zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 8 pacjentów na 1 142 (0,7%). W przypadku sześciorga dzieci zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano jako niepożądane działanie produktu leczniczego (0,5%).

Zaburzenia czynności nerek

W prospektywnym badaniu farmakoepidemiologicznym (GRIP) mającym na celu ocenę potencjalnego ryzyka rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek 908 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia otrzymywał gadobutrol w standardowej dawce zarejestrowanej we wskazaniu CE-MRI.

Wszyscy pacjenci, w tym 234 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 mL/min/1,73 m²), którzy nie otrzymywali innych środków kontrastowych opartych na gadolinie, byli monitorowani przez okres dwóch lat pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych NSF. U żadnego z pacjentów włączonych do badania nie rozwinęło się NSF.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, gadobutrol ulega szybkiej dystrybucji w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych. Wiązanie z białkami osocza jest znikome. Farmakokinetyka gadobutrolu u ludzi jest proporcjonalna do dawki. Po podaniu dawek do 0,4 mmol gadobutrolu/kg masy ciała stężenie w osoczu spada w sposób dwufazowy. Po podaniu dawki równej 0,1 mmol gadobutrolu/kg masy ciała, średnie stężenie wynoszące 0,59 mmol gadobutrolu/l osocza zmierzono po upływie 2 minut od chwili wykonania wstrzyknięcia, a stężenie 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza w 60 minut po wstrzyknięciu.

Metabolizm

Nie wykryto żadnych metabolitów w osoczu ani moczu.

Eliminacja

W ciągu dwóch godzin ponad 50%, a w ciągu 12 godzin ponad 90% podanej dawki jest wydalane z moczem, przy średnim okresie półtrwania wynoszącym 1,8 godziny (1,3–2,1 godziny), co odpowiada szybkości eliminacji nerkowej.

Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg masy ciała, średnio $100,3 \pm 2,6\%$ dawki zostało wydalone w ciągu 72 godzin od podania. U zdrowych osób klirens nerkowy gadobutrolu wynosi od 1,1 do 1,7 mL/min/kg i jest porównywalny z klirensem nerkowym inuliny, co wskazuje, że gadobutrol jest eliminowany głównie przez filtrację kłębuszkową. Mniej niż 0,1% dawki jest wydalane z kałem.

Charakterystyka w określonych populacjach pacjentów

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka gadobutrolu w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i u dorosłych jest podobna (patrz punkt 4.2).

Przeprowadzono dwa badania fazy I i III z pojedynczą dawką kontrastu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 18 lat. Parametry farmakokinetyczne oceniono u 130 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat i u 43 pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat (w tym u noworodków donoszonych).

Wykazano, że profil farmakokinetyczny (PK) gadobutrolu u dzieci w każdym wieku jest podobny do profilu u dorosłych, skutkując podobną wartością pola powierzchni pod krzywą (AUC), klirensiem osoczym znormalizowanym do masy ciała (CL_{tot}) i objętością dystrybucji (V_{ss}) jak również okresem półtrwania i szybkością wydalania.

Około 99% (mediana) dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 6 godzin (dane te pochodzą z grupy wiekowej od 2 do 18 lat).

Osoby w wieku podeszłym (w wieku 65 lat i powyżej)

Ze względu na zmiany fizjologiczne w czynności nerek zachodzące z wiekiem, u będących w podeszłym wieku zdrowych ochotników (w wieku 65 lat i starszych) ekspozycja ustrojowa zwiększyła się o około 33% (mężczyźni) i 54% (kobiety), a okres półtrwania o około 33% (mężczyźni) i 58% (kobiety). Klirens osoczy ulegał zmniejszeniu odpowiednio o około 25% (mężczyźni) i 35% (kobiety). U wszystkich ochotników całość podanej dawki została wydalona z moczem w okresie 24 godzin i nie stwierdzono różnicy w tym zakresie pomiędzy zdrowymi ochotnikami starszymi i młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania gadobutrolu w surowicy ulega wydłużeniu, ze względu na ograniczone przesączanie kłębuszkowe. Średni okres półtrwania ulega wydłużeniu do 5,8 godziny u osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ mL/min}$) oraz dalszemu wydłużeniu do 17,6 godzin u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}$). Klirens w surowicy ulega obniżeniu do 0,49 mL/min/kg u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ mL/min}$) oraz do 0,16 mL/min/kg u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}$).

U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek obserwowano całkowite wydalanie podanej dawki substancji z moczem w okresie 72 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, około 80% podanej dawki było wydalone z moczem w okresie 5 dni (patrz także punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów wymagających dializy, gadobutrol był niemal całkowicie usuwany z surowicy po trzecim zabiegu dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Wielokrotne, dożylnie podawanie w badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego u szczurów i królików oraz zwiększenie śmiertelności zarodków u szczurów, królików i małp po dawkach 8 do 16 razy (w oparciu o powierzchnię ciała) lub 25 do 50 razy (w oparciu o masę ciała) powyżej dawki diagnostycznej u ludzi. Nie wiadomo, czy działania te mogą występować również po podaniu pojedynczym.

Badania toksyczności, u szczurzych noworodków i u młodych szczurów, z dawką pojedynczą i wielokrotną nie wykazały szczególnego zagrożenia stosowania u dzieci w każdym wieku, w tym noworodków donoszonych i niemowląt.

Radioaktywnie znakowany gadobutrol podany dożylnie karmiącym szczurom został przeniesiony do noworodków poprzez mleko w ilości mniejszej niż 0,1% podanej dawki.

U szczurów wchłanianie po podaniu doustnym okazało się bardzo niewielkie i wyniosło około 5% w oparciu o frakcję dawki wydalaną z moczem.

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa w odniesieniu do układu krążenia obserwowano przemijający wzrost ciśnienia krwi oraz kurczliwości mięśnia sercowego, zależne od podanej dawki. Działań takich nie obserwowano u ludzi.

Badania środowiskowe wykazały, że trwałość i mobilność środków kontrastowych opartych na gadolinie (ang. *gadolinium based contrast agent* - GBCA) wskazują na możliwość dystrybucji w słupie wody i w wodzie gruntowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kalkobutrol sodowy
Trometamol
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Termin ważności po pierwszym otwarciu pojemnika:

Stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty niezwłocznie. Jeżeli, nie został użyty natychmiast, za okres w jakim produkt został podany i warunki jego przechowywania odpowiedzialna jest osoba podająca produkt.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest dostępny w fiolkach z przezroczystego szkła typu I (wypełnionych 2 mL, 7,5 mL, 10 mL, 15 mL, 30 mL roztworu do wstrzykiwań) oraz w fiolkach z przezroczystego szkła typu II (wypełnionych 65 mL roztworu do wstrzykiwań), zamykanych korkami z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowymi uszczelnieniami z plastikowymi wieczkami. Opakowanie zawiera 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zerwaną z fiolki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeżeli

stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu, numer serii oraz dawkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO