

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține 604,72 mg gadobutrol (echivalent la 1,0 mmol gadobutrol conținând 157,25 mg gadolinu).

1 flacon cu 30 ml conține 18141,6 mg gadobutrol

1 flacon cu 15 ml conține 9070,8 mg gadobutrol

1 flacon cu 7,5 ml conține 4535,4 mg gadobutrol

1 flacon cu 2 ml conține 1209,4 mg gadobutrol

Excipient cu efect cunoscut: 1 ml soluție injectabilă conține sodiu 0,00056 mmol (echivalent cu 0,013 mg) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Soluție limpede, incoloră până la ușor gălbui.

Proprietăți fizico-chimice:

Osmolalitate la 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Vâscozitate la 37°C: 4,96 mPa·s

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic. Gadovist este indicat pentru adulți și copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți la termen) pentru:

- mărirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivel cranian și spinal;
- mărirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul ficatului și rinichilor la pacienții cu suspiciune crescută de a avea leziuni focale, pentru a clasificarea acestor leziuni ca benigne sau maligne;
- mărirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică prin angiografie (ÎC-ARM);
- mărirea contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul inimii, inclusiv evaluarea perfuziei miocardice în condiții de stres farmacologic și diagnosticul viabilității (“îmbunătățire întârziată”).

Gadovist poate fi, de asemenea, utilizat în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) pentru patologia întregului corp. Acesta facilitează vizualizarea structurilor anormale sau a leziunilor și ajută la diferențierea între țesutul sănătos și cel patologic.

Gadovist trebuie utilizat numai atunci când informațiile cu rol diagnostic sunt esențiale și nu sunt disponibile prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast.

4.2 Doze și mod de administrare

Gadovist trebuie administrat numai de către personalul medical cu practică în domeniul IRM.

Mod de administrare

Acest medicament se administrează numai pe cale intravenoasă.

Doza necesară este administrată prin injecție în bolus. Îmbunătățirea contrastului IRM poate începe imediat după administrare (la scurt timp de la injecție, în funcție de secvențele impulsurilor utilizate și de protocolul examinării).

Contrastul optim se observă în timpul primului pasaj arterial în cazul ÎC-ARM și după aproximativ 15 minute de la injecția Gadovist pentru celelalte indicații (timpul depinzând de tipul de leziune/țesut).

Secvențele de scanare T₁-ponderate sunt adecvate în special pentru examinările cu contrast îmbunătățit.

Administrarea intravasculară a mediului de contrast trebuie, dacă este posibil, să se facă cu pacientul în decubit dorsal. După administrare, pacientul trebuie ținut sub observație cel puțin o jumătate de oră, deoarece experiența demonstrează că majoritatea reacțiilor adverse apar în acest interval de timp (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni de utilizare:

Acest medicament este recomandat pentru o singură administrare.

Acest medicament trebuie inspectat vizual înainte de utilizare.

Gadovist un trebuie utilizat în cazul unei decolorări puternice sau apariției de particule vizibile în soluție și în cazul în care flaconul prezintă defecte. Orice cantitate de soluție injectabilă neutilizată în cursul unei examinări trebuie aruncată.

Gadovist trebuie extras din flacon în seringă imediat înainte de utilizare. Dopul de cauciuc nu trebuie înțepat decât o singură dată.

Dacă acest medicament este destinat pentru utilizare cu un sistem automat de injecție, utilizarea adecvată a acestuia trebuie propusă și demonstrată de către producătorul dispozitivului medical.

Orice instrucțiuni suplimentare din partea producătorului echipamentului respectiv trebuie, de asemenea, respectate cu strictețe.

Doze

Trebuie utilizată cea mai scăzută doză care furnizează un contrast suficient în scop diagnostic. Doza trebuie calculată pe baza greutății corporale a pacientului și nu trebuie să depășească doza recomandată per kilogram de greutate corporală detaliată la acest punct.

Adulți

Indicații la nivelul SNC

Doza recomandată pentru adulți este de 0,1 mmol Gadovist pentru un kg greutate corporală (GC). Aceasta este echivalentul a 0,1 ml de Gadovist pe kg GC de soluție 1,0 M.

Dacă există o suspiciune clinică de prezență a unei leziuni neidentificate prin IRM sau când informații mai precise ar putea influența terapia pacientului, poate fi efectuată o altă injecție de până la 0,2 ml per kg GC, în decurs de 30 de minute de la prima injecție.

O doză de cel puțin 0,075 mmol gadobutrol per kg greutate corporală (echivalent a 0,075 ml Gadovist per kg greutate corporală) poate fi administrată pentru imagistica la nivelul SNC (vezi pct. 5.1).

Cantitatea totală maximă ce poate fi administrată este de 0,3 mmol Gadovist per kg greutate corporală (echivalentul a 0,3 ml Gadovist per kg de greutate corporală).

IRM pentru întregul corp (cu excepția ARM)

În general, administrarea de Gadovist 0,1 ml per kg greutate corporală este suficientă pentru a răspunde la întrebările clinice.

ÎC-ARM

Imagistica pentru un câmp de vizualizare (CV):

- 7,5 ml pentru pacienți cu greutate sub 75 kg,
- 10 ml pentru pacienți cu greutate de 75 kg și peste (corespunzând la 0,1 până la 0,15 mmol/kg greutate corporală).

Imagistica pentru mai mult de un câmp de vizualizare (CV):

- 15 ml pentru pacienți cu greutate corporală sub 75 kg,
- 20 ml pentru pacienți cu greutate de 75 kg și peste (corespunzând la 0,2 până la 0,3 mmol/kg greutate corporală).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Gadovist trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă ($\text{RFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examen RMN fără substanță de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea Gadovist este necesară, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg greutate corporală. Nu trebuie să se utilizeze mai mult de o doză la o scanare. Din cauza lipsei de informații privind administrarea repetată, injecțiile cu Gadovist nu trebuie repetate decât la un interval de cel puțin 7 zile între administrări.

Copii și adolescenți

Pentru copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți la termen) doza recomandată este 0,1 mmol gadobutrol per kilogram greutate corporală (echivalent cu 0,1 ml Gadovist per kilogram greutate corporală) pentru toate indicațiile (vezi pct. 4.1).

Nou-născuții până la vârsta de 4 săptămâni și sugarii până la vârsta de 1 an

Din cauza imaturității funcției renale la nou-născuții până la vârsta de 4 săptămâni și la sugarii până la vârsta de 1 an, Gadovist trebuie utilizat la acești pacienți numai după o evaluare atentă, la o doză care să nu depășească 0,1 mmol per kg greutate corporală. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei scanări. Din cauza lipsei de informații cu privire la administrarea de doze repetate, injecțiile cu Gadovist nu trebuie repetate decât dacă intervalul dintre administrări este de cel puțin 7 zile.

Vârstnici (65 de ani și peste)

Nu se consideră necesară ajustarea dozei. Trebuie să se dea dovadă de precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În timpul injectării Gadovist în venele subțiri este posibilă apariția unor reacții adverse, cum sunt eritem și edem.

Atunci când se utilizează Gadovist regulile generale de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică trebuie să fie respectate, în special excluderea implanturilor feromagnetice.

Hipersensibilitate

Similar altor substanțe de contrast cu administrare intravenoasă, Gadovist poate fi asociat cu apariția unor reacții anafilactoide/de hipersensibilitate sau alte reacții idiosincrazice, caracterizate prin efecte la nivel cardiovascular, respirator sau la nivel cutanat, ajungând până la reacții grave, incluzând șocul. În general, pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sunt mai susceptibili să prezinte evenimente grave sau chiar cu potențial letal, ca rezultat al reacțiilor de hipersensibilitate severe.

Riscul apariției reacțiilor de hipersensibilitate poate fi mai mare în cazul:

- reacțiilor anterioare la substanțe de contrast,
- antecedentelor de astm bronșic,
- antecedentelor de tulburări alergice.

La pacienții cu predispoziție la alergii, decizia de a administra Gadovist trebuie luată după evaluarea deosebit de atentă a raportului risc/beneficiu.

Cele mai multe dintre aceste reacții apar în decurs de 30 de minute de la administrare. De aceea, se recomandă observarea pacientului post-procedură. Pentru a putea reacționa imediat în caz de urgență, trebuie să existe disponibile imediat medicamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate, precum și pregătirea pentru instituirea măsurilor de urgență necesare (vezi pct. 4.2).

Reacțiile întârziate (după câteva ore până la câteva zile) au fost observate rar (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Înainte de administrarea Gadovist se recomandă screeningul tuturor pacienților pentru depistarea disfuncției renale, prin analize de laborator.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN), asociate cu utilizarea anumitor agenți de contrast cu conținut de gadoliniu la pacienții cu disfuncție renală severă acută sau cronică (RFG < 30 ml/min/1,73 m²). Pacienții supuși unui transplant hepatic sunt expuși unui risc deosebit, întrucât incidența insuficienței renale acute este mare la acest grup.

Întrucât există posibilitatea apariției FSN la utilizarea Gadovist, acesta trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic numai după o analiză atentă a raportului risc/beneficiu și doar dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examenul IRM fără substanță de contrast.

Hemodializa efectuată la scurt timp după administrarea Gadovist poate fi utilă în eliminarea Gadovist din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei în scopul prevenirii sau tratării FSN la pacienții care nu urmează deja tratament prin hemodializă.

Nou-născuți și sugari

Din cauza imaturității funcției renale la nou-născuții în vârstă de până la 4 săptămâni și sugarii în vârstă de până la 1 an, Gadovist trebuie utilizat la acești pacienți numai după o evaluare atentă.

Vârstnici

Întrucât clearance-ul renal al gadobutrolului poate fi afectat la persoanele vârstnice, este deosebit de important screeningul pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru depistarea disfuncției renale.

Convulsii

Similar altor substanțe de contrast care conțin gadolinium, sunt necesare precauții speciale la pacienți cu prag convulsivant scăzut.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză (raportat la doza medie administrată unei persoane de 70 kg), deci practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea gadobutrolului la femeile gravide. Studiile la animale nu evidențiază efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu gadobutrol.

Alăptarea

Substanțele de contrast cu conținut de gadolinium se excretă în laptele uman, în cantități foarte reduse (vezi pct. 5.3). La dozele clinice, nu se anticipează efecte asupra sugarului, datorită cantității mici excretate în lapte și absorbției reduse la nivelul intestinului. Continuarea sau întreruperea alăptării pe o perioadă de 24 de ore după administrarea Gadovist trebuie să se facă la decizia medicului și a mamei care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au indicat afectarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt cunoscute.

4.8 Reacții adverse

Profilul general de siguranță pentru Gadovist se bazează pe datele obținute de la mai mult de 6300 de pacienți în urma studiilor clinice și din monitorizarea după punerea pe piață.

Reacțiile adverse cele mai întâlnite ($\geq 0,5\%$) la pacienți care au primit Gadovist sunt cefalee, stări de greață și amețeli.

Cele mai grave reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat Gadovist sunt stopul cardiac și reacțiile anafilactice severe (inclusiv stop respirator și șoc anafilactic).

Reacțiile anafilactice întârziate (cele care apar la câteva ore sau chiar la câteva zile de la administrare) au fost foarte rar observate (vezi pct. 4.4).

Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară sau moderată.

Reacțiile adverse raportate în asociere cu Gadovist, sunt descrise în tabelul următor. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 14). Termenul MedDRA cel mai potrivit este utilizat pentru descrierea anumitor reacții și a sinonimelor sale, precum și a afecțiunilor asociate.

Reacțiile adverse la medicament observate în urma studiilor clinice sunt clasificate în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$). Reacțiile adverse identificate doar

În perioada de monitorizare după punerea pe piață, pentru care nu a putut fi estimată o frecvență, sunt enumerate în categoria „frecvență necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice sau în perioada după punerea pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat Gadovist

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | | | |
|--|---------------|--|---|-----------------------------------|
| | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | Hipersensibilitate/ reacții anafilactice* # (exemplu șoc anafilactic*§, colaps circulator*§, atac respirator*§, edem pulmonar§, spasm bronșic§, cianoză§, edem orofaringian*§, edem laringian§, hipotensiune*, creșterea tensiunii arteriale§, durere în piept§, urticarie, edem facial, angioedem§, conjunctivită§, edem al pleoapei, bufeuri, hiperhidroză§, strănut,§ senzație de arsură§, paloarea feței§) | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | Dureri de cap | Amețeli, Disgeuzie, Parestezie | Pierderea conștienței*, Convulsii, Parosmie | |
| Tulburări cardiace | | | Tahicardie, Palpitații | Stop cardiac* |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | Dispnee* | | |
| Tulburări gastro-intestinale | Greață | Vărsături | Xerostomie | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | | Eritem, Prurit (inclusiv prurit generalizat), Erupecție cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată papulară și erupție cutanată pruriginoasă) | | Fibroză sistemică nefrogenă (FSN) |
| Tulburări generale și la nivelul locului de | | Durere la locul injectării ⁰ | Stare generală de | |

| Aparate, sisteme și organe | Frecvență | | | |
|----------------------------|-----------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
| administrare | | Senzație de căldură | rău, Senzație de frig | |

*Au fost înregistrate cazuri amenințătoare de viață sau letale.

Nici una dintre simptomele reacțiilor adverse enumerate la hipersensibilitate/reacții anafilactoide identificate în studiile clinice nu au avut frecvență mai mare decât cele încadrate ca fiind rare (excepție urticaria).

§Hipersensibilitate/reacții anafilactoide identificate doar în perioada de observație după punerea pe piață (frecvență necunoscută).

⁰Reacțiile la locul injecției (de mai multe tipuri) includ următorii termeni: extravazare, senzație de arsură la locul injecției, senzație de răceală sau de căldură, eritem sau iritație cutanată, durere la locul injecției sau hematom.

Pacienții cu predispoziție la alergii prezintă mai frecvent reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri izolate de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) în cazul administrării altor substanțe de contrast cu conținut de gadoliniu (vezi pct. 4.4).

După administrarea Gadovist s-au observat variații ale parametrilor funcției renale, inclusiv creșteri ale creatininemiei.

Copii și adolescenți

Pe baza a două studii de fază I/III cu doză unică la 138 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2-17 ani și la 44 pacienți cu vârsta între 0 - < 2 ani (vezi pct. 5.1), frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse suspectate la copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuți la termen) sunt comparabile cu profilul cunoscut al reacțiilor adverse la adulți. Acest lucru a fost confirmat într-un studiu de fază IV, incluzând mai mult de 1100 copii și adolescenți în supravegherea de după punerea pe piață.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Dozele zilnice unice de 1,5 mmol gadobutrol/kg greutate corporală au fost bine tolerate.

Până în prezent nu s-a raportat niciun semn de intoxicație ca urmare a unei supradoze în timpul utilizării clinice.

În caz de supradozaj accidental, se recomandă monitorizarea cardiovasculară (inclusiv ECG) și a funcției renale, ca măsură de precauție.

În cazul supradozajului la pacienții cu insuficiență renală, Gadovist poate fi eliminat prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, nu există dovezi că hemodializa este adecvată în scopul prevenirii fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast, medii de contrast pentru IRM, medii de contrast paramagnetice, codul ATC: V08CA09.

Mecanism de acțiune

Efectul de mărire a contrastului este mediat de gadobutrol, un complex neutru (ne-ionic) format din gadoliniu (III) și un ligand macrociclic - acidul dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecan-triacetic (butrol).

Efecte farmacodinamice

Relaxivitatea gadobutrolului, măsurată in vitro în sângele/plasma uman(ă) în condiții fiziologice și la puteri ale câmpului relevante clinic (1,5 și 3,0 T) se situează în intervalul 3,47 – 4,97 l/mmol/sec. La doze clinice, relaxivitatea pronunțată a gadobutrol determină o scurtare a timpilor de relaxare a protonilor.

Stabilitatea complexului de gadobutrol a fost studiată in vitro în condiții fiziologice (în ser uman nativ, la pH 7,4 și 37°C) într-o perioadă de 15 zile. Cantitățile ionilor de gadoliniu eliberați din gadobutrol au fost sub limita de cuantificare de 0,1 mol% din gadoliniul total, care demonstrează stabilitatea ridicată a complexului de gadobutrol în condițiile testate.

Eficacitate și siguranță clinică

Într-un studiu pivot de fază III asupra ficatului, sensibilitatea medie a IRM combinat pre- și postcontrast la pacienții cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 79%, iar specificitatea de decelare a leziunilor și de clasificare ca fiind maligne a leziunilor hepatice suspecte (analiză bazată pe pacient) a fost de 81%.

Într-un studiu pivot de fază III asupra rinichiului, sensibilitatea medie a fost de 91% (analiza bazată pe pacient) și de 85% (analiza bazată pe leziune) pentru clasificarea leziunilor renale maligne și benigne. Specificitatea medie a fost de 52% într-o analiză bazată pe pacient și de 82% într-o analiză bazată pe leziune.

Creșterea sensibilității de la IRM precontrast la IRM combinat pre- și postcontrast pentru pacienții cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 33% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) și de 18% în studiul asupra rinichiului (analiza bazată pe pacient și analiza bazată pe leziune). Creșterea specificității de la IRM precontrast la IRM combinat pre- și postcontrast a fost de 9% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient), în timp ce nu a existat o creștere a specificității în studiul asupra rinichiului (atât analiza bazată pe pacient, cât și analiza bazată pe leziune). Toate rezultatele sunt rezultate medii obținute în studii orb.

Într-un studiu pe 132 pacienți conceput pentru comparația intra-individuală, încrucișată, Gadovist a fost comparat cu gadoterat de meglumină (ambele la 0,1 mmol/kg) pentru vizualizarea leziunilor neoplazice cerebrale întinse.

Obiectivul primar de eficacitate a fost preferința generală a cititorului median orb pentru Gadovist sau gadoterat de meglumină. Superioritatea Gadovist a fost demonstrată de o valoare p de 0,0004. În detaliu, preferința pentru Gadovist a fost dată de 42 pacienți (32%) comparativ cu o preferință generală pentru gadoterat de meglumină la 16 pacienți (12%). Pentru 74 pacienți (56%) nu a fost dată nici o preferință pentru o substanță de contrast sau alta.

Pentru variabilele secundare, raportul leziunilor-la-creier s-a dovedit a fi semnificativ mai mare pentru Gadovist ($p < 0,0003$). Procentul de mărire a contrastului a fost mai mare cu Gadovist, comparativ cu gadoterat de meglumină, cu o diferență semnificativă statistic pentru cititorul orb ($p < 0,0003$).

Rata de contrast-zgomot, a arătat o valoare medie mai mare după Gadovist, comparativ cu gadoterat de meglumină. Diferența nu a fost semnificativă statistic.

Într-un studiu comparativ încrucișat intra-individual, a fost comparat gadobutrol la o doză redusă de 0,075 mmol/kg cu gadoterat de meglumină la doza standard de 0,1 mmol/kg pentru IRM cu contrast la nivelul

SNC la 141 pacienți, cu evidențierea leziunilor la nivelul SNC prin îmbunătățirea contrastului în IRM cu gadoderat de meglumină. Variabilele primare au inclus îmbunătățirea contrastului leziunii, morfologia leziunii și delimitarea marginilor leziunii. Imaginile au fost analizate în orb de către trei cititori independenți. Non-inferioritatea față de gadoderatul de meglumină pentru gradul de îmbunătățire față de imagistica neîmbunătățită a fost demonstrată pentru toate cele trei variabile primare (cel puțin 80% din efectul reținut) pe baza cititorului mediu. Numărul mediu de leziuni detectate cu gadobutrol (2,14) și gadoterat (2,06) a fost similar.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate două studii de fază I/III cu doză unică pe 138 pacienți copii pentru ÎC-ARM a SNC, ficat și rinichi sau ÎC-ARM și la 44 pacienți cu vârsta între 0 - < 2 ani (inclusiv nou-născuți la termen) pentru ÎC-ARM pentru orice parte a corpului. A fost demonstrată eficacitatea diagnosticului și o creștere a încrederii de diagnosticare pentru toți parametrii evaluați în studii și nu a existat nici o diferență între grupele de vârstă pediatrică în comparație cu adulții. Gadovist a fost bine tolerat în aceste studii și profilul de siguranță a fost același cu cel prezentat de gadobutrol în cazul adulților.

Siguranță clinică

Tipul și frecvența reacțiilor adverse în urma administrării de Gadovist în diferite indicații au fost evaluate într-un studiu amplu, internațional, non-intervențional, prospectiv (GARDIAN). Populația de siguranță a cuprins 23708 pacienți din toate grupele de vârstă, inclusiv copii (n = 1142; 4,8%) și vârstnici (n = 4330; 18,3 % cu vârste cuprinse între 65 și < 80 de ani și n = 526; 2,2% cu vârsta ≥ 80 de ani). Vârsta medie a fost de 51,9 ani.

Două sute douăzeci și doi de pacienți (0,9%) au raportat în total 251 de reacții adverse (AEs) și 170 (0,7%) au raportat 215 evenimente clasificate ca reacții adverse la medicament (ADRs), majoritatea (97,7%) au fost de intensitate ușoară sau moderată.

Reacțiile adverse cele mai frecvent documentate au fost greață (0,3%), vărsături (0,1%) și amețeli (0,1%). Frecvențele reacțiilor adverse la medicament au fost 0,9% la femei și 0,6% la bărbați. Nu au existat diferențe în frecvențele reacțiilor adverse la medicament în funcție de doza de gadobutrol. Patru dintre cei 170 de pacienți cu reacții adverse la medicament (0,02%) au prezentat un eveniment advers sever, cu un eveniment (șoc anafilactic) care a dus la un rezultat letal.

La copii și adolescenți, reacțiile adverse au fost raportate la 8 din cei 1142 (0,7%) copii. La șase copii aceste reacții adverse au fost clasificate ca reacții adverse la medicament (0,5%).

Insuficiență renală

Într-un studiu farmacoepidemiologic prospectiv (GRIP) pentru a evalua magnitudinea riscului potențial de a dezvolta fibroză sistemică nefrogenă (FSN) la pacienții cu insuficiență renală, 908 pacienți cu diferite grade de insuficiență renală au primit Gadovist la doze standard autorizate pentru ÎC-IRM. Toți pacienții, inclusiv 234 de pacienți cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) care nu au primit alte substanțe de contrast pe bază de gadoliniu (GBCAs), au fost urmăriți pe o perioadă de doi ani pentru semne și simptome ale FSN. Niciun pacient din cei înrolați în studiu nu a dezvoltat FSN.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuția

După administrarea intravenoasă, gadobutrol este distribuit rapid în spațiul extracelular. Legarea de proteinele plasmatică este nesemnificativă. Farmacocinetica gadobutrolului la om este proporțională cu doza. După administrarea de doze mai mari de 0,4 mmol/kg greutate corporală, nivelul plasmatic scade într-o manieră bifazică. După o doză de 0,1 mmol gadobutrol/kg greutate corporală, o concentrație plasmatică medie de 0,59 mmol gadobutrol/l a fost măsurată la 2 minute după injectare și, la 60 minute, concentrația plasmatică medie a fost de 0,3 mmol gadobutrol/l.

Metabolizare

Nu au fost detectați metaboliți în plasmă sau urină.

Eliminare

Mai mult de 50% din doza administrată intravenos a fost excretată prin urină în decurs de două ore și 90% în decurs de 12 ore, cu un timp de eliminare prin înjumătățire de 1,8 ore (1,3-2,1 ore),

corespunzând ratei renale de eliminare. Doza de 0,1 mmol/ml gadobutrol per kg greutate corporală a fost eliminată în procent de $100,3 \pm 2,6\%$ în decurs de 72 ore de la administrare. La persoanele sănătoase, clearance-ul renal al gadobutrol este de 1,1 până la $1,7 \text{ ml min}^{-1}\text{kg}^{-1}$ și astfel este comparabil cu clearance-ul renal al inulinei, subliniind faptul că gadobutrol se elimină în principal prin filtrare glomerulară. Mai puțin de 0,1% din doză a fost eliminată prin materiile fecale.

Caracteristici pentru grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica gadobutrolului la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani și adulți este similară (vezi pct. 4.2).

Au fost efectuate două studii de fază I/III pe copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani. Farmacocinetica a fost evaluată la 130 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2 - < 18 ani și la 43 pacienți copii cu vârsta < 2 ani (inclusiv nou-născuți la termen).

S-a demonstrat că profilul farmacocinetic general (PK) al gadobutrolului la copii de toate vârstele este similar cu cel al adulților, rezultând valori similare pentru aria de sub curbă (ASC), clearance-ul total (Cl_{tot}) per greutatea corporală normalizată și volumul de distribuție (V), precum și pentru timpul de eliminare prin înjumătățire și rata de excreție. Aproximativ 99% (valoarea medie) din doză a fost recuperată în urină în decurs de 6 ore (această informație este valabilă pentru grupul de vârstă de la 2 la < 18 ani).

Pacienți vârstnici

Datorită schimbărilor fiziologice în funcția renală odată cu vârsta, la voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste) expunerea sistemică a fost crescută cu aproximativ 33% (bărbați) și 54% (femei), iar timpul de înjumătățire plasmatică a fost crescut cu aproximativ 33% (bărbați) și 58% (femei). Clearance-ul plasmatic este redus cu aproximativ 25% (bărbați) și, respectiv, 35% (femei). Doza administrată a fost recuperată în urină complet după 24 de ore la toți voluntarii și nu a existat nici o diferență între voluntarii în vârstă și cei tineri sănătoși.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală timpul de înjumătățire plasmatică a gadobutrol este prelungit, datorită filtrării glomerulare reduse. Timpul de înjumătățire plasmatică al gadobutrol a fost prelungit până la 5,8 ore la pacienții cu insuficiență moderată ($80 > CL_{CR} > 30 \text{ ml/min}$) și prelungit până la 17,6 ore la pacienții cu insuficiență renală severă dar care nu fac dializă ($CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$).

Clearance-ul plasmatic mediu a fost redus la $0,49 \text{ ml/min/kg}$ la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată ($80 > CL_{CR} > 30 \text{ ml/min}$) și la $0,16 \text{ ml/min/kg}$ la pacienții cu insuficiență renală severă dar care nu fac dializă ($CL_{CR} < 30 \text{ ml/min}$). Recuperarea completă în urină a fost observată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată în termen de 72 de ore. La pacienții cu insuficiență renală severă aproximativ 80% din doza administrată a fost recuperată în urină în termen de 5 zile (a se vedea, de asemenea pct. 4.2 și 4.4). Hemodializa ar putea fi considerată necesară în cazul în care funcția renală este sever afectată. La pacienții care necesită dializă, gadobutrol a fost aproape complet eliminat după a treia ședință de dializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Administrarea intravenoasă de doze repetate în cadrul studiilor privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a determinat o întârziere a dezvoltării embrionare la șobolani și iepuri și o creștere a mortalității embrionare la șobolani, iepuri și maimuțe la doze de 8 până la 16 ori mai mari (în funcție de suprafața corporală) sau de 25 până la 50 ori mai mari (în funcție de greutatea corporală) decât doza utilizată în scop diagnostic la om. Nu se cunoaște dacă aceste efecte pot să apară în urma administrării unei singure doze.

Studii de toxicitate cu doză unică și cu doze repetate la șobolani nou-născuți și minori nu au evidențiat risc specific de utilizare la copii de toate vârstele, inclusiv la nou-născuții la termen și sugari.

Gadobutrolul marcat radioactiv administrat intravenos la șobolani care alăptau a fost transferat la nou-născuți prin lapte, în proporție mai mică de 0,1% din doza administrată.

La șobolani, după administrarea orală, absorbția este foarte mică, de aproximativ 5%, determinată pe baza fracțiunii de doză excretată în urină.

În studiile preclinice farmacologice privind siguranța cardiovasculară, în funcție de doza administrată, au fost constatate creșteri temporare ale tensiunii arteriale și contracții miocardice. Aceste efecte nu au fost constatate în studii efectuate la om.

Studiile de mediu au arătat că persistența și mobilitatea agenților de contrast pe bază de gadoliniu (GBCA) indică un potențial de distribuție în coloana de apă și posibilitatea de infiltrare în apele subterane.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Calcobutrol sodic
Trometamol
Acid clorhidric 1N (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului:

Orice cantitate de soluție injectabilă neutilizată în cursul unei examinări trebuie aruncată. Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică după prima deschidere a ambalajului a fost demonstrată pentru 24 de ore la 20-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare până la utilizare devin responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Pentru păstrarea medicamentului după prima deschidere vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc clorobutlic, prevăzute cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, a câte 30 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, conținând 30 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutlic, prevăzut cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, conținând 15 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc clorobutlic, prevăzute cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, a câte 15 ml soluție injectabilă.

Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutitic, prevăzut cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, conținând 7,5 ml soluție injectabilă.
Cutie cu 1 flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutitic, prevăzut cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, conținând 2 ml soluție injectabilă.
Cutie cu 3 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop din cauciuc clorobutitic, prevăzute cu sigiliu din aluminiu și disc din polipropilenă, a câte 2 ml soluție injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru utilizare și alte instrucțiuni de manipulare

Inspecție din punct de vedere vizual

Acest medicament trebuie inspectat vizual înainte de utilizare.

Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii, apariția unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

Gadovist trebuie încărcat în seringă imediat înainte de utilizare.

Dopul de cauciuc nu trebuie înțepat decât o singură dată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Eticheta de urmărire decolabilă de pe flacoanele de Gadovist trebuie lipită pe fișa pacientului, pentru a permite înregistrarea precisă a agentului de contrast pe bază de gadolinu utilizat. Doza trebuie de asemenea înregistrată. Dacă se utilizează fișă electronică a pacientului, numele medicamentului, seria și doza trebuie înregistrate în fișa pacientului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAYER AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10724/2018/01 - pentru cutia cu 10 flacoane a câte 30 ml soluție injectabilă

10724/2018/02 - pentru cutia cu 1 flacon conținând 30 ml soluție injectabilă

10724/2018/03 - pentru cutia cu 1 flacon conținând 15 ml soluție injectabilă

10724/2018/04 - pentru cutia cu 10 flacoane a câte 15 ml soluție injectabilă

10724/2018/05 - pentru cutia cu 1 flacon conținând 7,5 ml soluție injectabilă

10724/2018/06 - pentru cutia cu 1 flacon conținând 2 ml soluție injectabilă

10724/2018/07 - pentru cutia cu 3 flacoane a câte 2 ml soluție injectabilă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.