REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluţie injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conţine 604,72 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 1,0 mmol gadobutrol conținând 157,25 mg gadoliniu).

1 seringă preumplută cu 5 ml conţine 3023,6 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 5,0 mmol gadobutrol conținând 786,25 mg gadoliniu).
1 seringă preumplută cu 7,5 ml conţine 4535,4 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 7,5 mmol gadobutrol conținând 1179,4 mg gadoliniu).
1 seringă preumplută cu 10 ml conţine 6047,2 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 10,0 mmol gadobutrol conținând 1572,5 mg gadoliniu).
1 seringă preumplută cu 15 ml conţine 9070,8 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 15,0 mmol gadobutrol conținând 2358,75 mg gadoliniu).
1 seringă preumplută cu 20 ml conţine 12094,4 mg gadobutrol monohidrat (echivalent la 20,0 mmol gadobutrol conținând 3145 mg gadoliniu).

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă
Soluţie limpede, incoloră până la uşor gălbui.

Proprietăţi fizico-chimice:
Osmolalitate la 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Vâscozitate la 37°C:

Seringa preumplută	**Vâscozitate (la eliberare)**	**Vâscozitate (pentru perioada de valabilitate)**
Seringa preumplută din sticlă	4,96 mPa·s	4,96 mPa·s
Seringa preumplută din plastic	4,96 mPa·s	5,10 mPa·s

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

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

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

Gadovist poate fi, de asemenea, utilizat în imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) pentru patologia întregului corp. Acesta facilitează vizualizarea structulrilor 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 şi 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 injectare în bolus. Îmbunătăţirea contrastului IRM poate începe imediat după administrare (la scurt timp de la injectare, în funcţie de secvenţele impulsurilor utilizate şi de protocolul examinării).

Contrastul optim se observă în timpul primului pasaj arterial în cazul ÎC-ARM şi după aproximativ 15 minute de la injectarea Gadovist pentru celelalte indicaţii (timpul depinzând de tipul de leziune/ţesut).

Secvenţele de scanare T_1-ponderate sunt adecvate în special pentru examinările cu contrast îmbunătăţit.

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 moment (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni de utilizare:
Acest medicament este recomandat pentru o singură administrare.
Acest medicament trebuie inspectat vizual înainte de utilizare.
Gadovist nu trebuie utilizat în cazul unei decolorări puternice sau apariției de particule vizibile în soluție și în cazul în care recipientul prezintă defecte. Orice cantitate de soluție injectabilă neutilizată în cursul unei examinări trebuie aruncată.

Seringi preumplute
Seringa preumplută trebuie scoasă din ambalaj şi pregătită pentru injectare numai înainte de administrare.
Capacul din vârf trebuie îndepărtat de la seringă numai înainte de utilizare

Cartuşe
Dacă acest medicament este destinat pentru utilizare cu un sistem automat de injectare, 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 per 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/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 gretate corporală).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală
Gadovist trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă (RFG < 30 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 pe kilogram greutate corporală (echivalent cu 0,1 ml Gadovist pe 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, iar doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/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 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Gadobutrolul nu trebuie utilizat intratecal. Au fost raportate cazuri grave, cu risc vital și letale, în principal cu reacții neurologice (de exemplu comă, encefalopatie, convulsii), în cazul administrării intratecale.

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

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

Hipersensibilitate sau alte reacţii de idiosincrazie
Similar altor substanţe de contrast cu administrare intravenoasă, Gadovist poate fi asociat cu apariţia unor reacţii anafilactoide/de hipersensibilitate sau alte reacţii idiosincrazice (de exemplu, sindromul de detresă respiratorie acută/edem pulmonar cu și fără context de reacții de hipersensibilitate), caracterizate prin efecte la nivel cardiovascular, respirator sau la nivel cutanat, ajungând până la reacţii grave, incluzând şocul. În general, pacienţii cu afecţiuni cardiovasculare sunt mai susceptibili să prezinte evenimente grave sau chiar cu potenţial letal, ca rezultat al reacţiilor de hipersensibilitate severe.
Riscul apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate poate fi mai mare în cazul:

- reacţiilor anterioare la substanţe de contrast,
- antecedentelor de astm bronşic,
- antecedentelor de tulburări alergice.

La pacienţii cu predispoziţie la alergii, decizia de a administra Gadovist trebuie luată după evaluarea deosebit de atentă a raportului risc/beneficiu.
Cele mai multe dintre aceste reacţii apar în decurs de 30 de minute de la administrare. De aceea, se recomandă observarea pacientului post-procedură. Pentru a putea reacţiona imediat în caz de urgenţă, trebuie să existe disponibile imediat medicamente pentru tratamentul reacţiilor de hipersensibilitatesau al altor reacţii de idiosincrazie, precum şi pregătirea pentru instituirea măsurilor de urgenţă necesare (vezi pct. 4.2).

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

<u>Insuficienţă renală</u>
Înainte de administrarea Gadovist se recomandă screening-ul tuturor pacienţilor pentru depistarea disfuncţiei renale, prin analize de laborator.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN), asociate cu utilizarea anumitor agenţi de contrast cu conţinut de gadoliniu la pacienţii cu disfuncţie renală severă acută sau cronică (RFG< 30 ml/min/1,73 m^2). Pacienţii supuşi unui transplant hepatic sunt expuşi unui risc deosebit, întrucât incidenţa insuficienţei renale acute este mare la acest grup.

Întrucât există posibilitatea apariţiei FSN la utilizarea Gadovist, acesta trebuie utilizat la pacienţii cu disfuncţie renală severă şi la pacienţii aflaţi în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic numai după o analiză atentă a raportului risc/beneficiu şi doar dacă informaţiile de diagnosticare sunt esenţiale şi indisponibile prin examenul IRM fără substanţă de contrast.

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

<u>Nou-născuţi şi sugari</u>

Din cauza imaturităţii funcţiei renale la nou-născuţii în vârstă de până la 4 săptămâni şi sugarii în vârstă de până la 1 an, Gadovist trebuie utilizat la aceşti pacienţi numai după o evaluare atentă.

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

Convulsii
Similar altor substanţe de contrast care conţin gadolinium, sunt necesare precauţii speciale la pacienţi 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 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Datele privind utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu, inclusiv a gadobutrolului, la femeile gravide sunt limitate. Gadoliniul poate traversa bariera placentară. Nu se cunoaște dacă expunerea la gadoliniu este asociată cu reacții adverse la făt. Studiile la animale nu evidenţiază efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce priveşte toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu gadobutrol.

Alăptarea
Substanţele de contrast cu conţinut de gadoliniu se excretă în laptele uman, în cantităţi foarte reduse (vezi pct. 5.3). La dozele clinice, nu se anticipează efecte asupra sugarului, datorită cantităţii mici excretate în lapte şi absorbţiei 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 şi a mamei care alăptează.

Fertilitatea
Studiile la animale nu au indicat afectarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu sunt cunoscute.

4.8 Reacţii adverse

Profilul general de siguranţă pentru Gadovist se bazează pe datele obţinute de la mai mult de 6300 de pacienţi în urma studiilor clinice şi din monitorizarea după punerea pe piață.

Reacţiile adverse cele mai întâlnite (≥ 0,5%) la pacienţi care au primit Gadovist sunt cefalee, stări de greaţă şi ameţeli.

Cele mai grave reacţii adverse la pacienţii cărora li s-a administrat Gadovist sunt stopul cardiac, sindrom de detresă respiratorie acută/edem pulmonar şi reacţiile anafilactice severe (inclusiv stop respirator şi şoc anafilactic).

Reacţiile anafilactice sau alte reacţii de idiosincrazie, 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 reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară sau moderată.

Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară sau moderată.

Reacţiile adverse raportate în asociere cu Gadovist sunt descrise în tabelul următor. Acestea sunt clasificate în funcţie de aparate, sisteme şi organe (MedDRA versiunea 14). Termenul MedDRA cel mai potrivit este utilizat pentru descrierea anumitor reacţii şi a sinonimelor sale, precum şi a afecţiunilor asociate.

Reacţiile adverse la medicament observate în urma studiilor clinice sunt clasificate în funcţie de frecvenţă. Grupele de frecvenţă sunt definite utilizând următoarea convenţie: frecvente (≥ 1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100), rare (≥ 1/10000 şi <1/1000). Reacţiile adverse identificate doar în perioada de monitorizare după punerea pe piaţă, pentru care nu a putut fi estimată o frecvenţă, sunt enumerate în categoria „frecvenţă necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Tabelul 1: Reacţii adverse raportate în cadrul studiilor clinice sau în perioada de după punerea pe piaţă la pacienţii cărora li s-a administrat Gadovist

Aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**			
	Frecvente	**Mai puţin frecvente**	**Rare**	**Frecvenţă Necunoscută**
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate/ reacţii anafilactice* # (exemplu şoc anafilactic*§, colaps circulator*§, atac respirator*§, , spasm bronşic§, cianoză§, edem orofaringian*§, edem laringian§, hipotensiune*, creşterea tensiunii arteriale§, durere în piept§, urticarie, edem facial, angioedem§, conjunctivită§, edem al pleoapei, bufeuri, hiperhidroză§, strănut,§ senzaţie de arsură§, paloarea feţei§)		
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Ameţeli, Disgeuzie, Parestezie	Pierderea conştienţei*, Convulsii, Parosmie	
Tulburări cardiace			Tahicardie, Palpitaţii	Stop cardiac*
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale		Dispnee*		Sindrom de detresă respiratorie acută/ (SDRA)*[1] Edem pulmonar *[1]
Tulburări gastro-	Greaţă	Vărsături	Xerostomie	

Aparate, sisteme şi organe	Frecvență			
	Frecvente	**Mai puțin frecvente**	**Rare**	**Frecvență Necunoscută**
intestinale				
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat		Eritem, Prurit (inclusiv prurit generalizat), Erupţie cutanată tranzitorie (inclusiv erupție cutanată generalizată, erupție cutanată maculară, erupție cutanată papulară şi erupție cutanată pruriginoasă)		Fibroză sistemică nefrogenă (FSN)
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare		Durere la locul injectării[0], Senzaţie de căldură	Stare generală de rău, Senzaţie de frig	

[1] Aceste reacţii adverse au fost raportate cu și fără contextul reacțiilor de hipersensibilitate
*Au fost înregistrate cazuri ameninţătoare de viaţă sau letale.
[#] Nici una dintre simptomele reacţiilor adverse enumerate la hipersensibilitate/reacţii anafilactoide identificate în studiile clinice nu au avut frecvenţă mai mare decât cele încadrate ca fiind rare (excepţie urticaria).
[§]Hipersensibilitate/reacţii anafilactoide, identificate doar în perioada de observaţie de după punerea pe piață (frecvență necunoscută).
[0]Reacţiile la locul injecţiei (de mai multe tipuri) includ următorii termeni: extravazare, senzaţie de arsură la locul injecţiei, senzaţie de răceală sau de căldură, eritem sau iritaţie cutanată, durere la locul injecţiei sau hematom.
Pacienții cu predispoziție la alergii prezintă mai frecvent reacții de hipersensibilitate (vezi pct. 4.4).
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 conţinut de gadoliniu (vezi pct. 4.4).

După administrarea Gadovist, s-au observat variaţii ale parametrilor funcţiei renale, inclusiv creşteri ale creatininemiei.

Copii şi adolescenţi
Pe baza a două studii de fază I/III cu doză unică la 138 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2-17 ani şi la 44 pacienţi cu vârsta între 0 - < 2 ani (vezi pct. 5.1) frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse suspectate la copii de toate vârstele (inclusiv nou-născuţi 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 piaţă.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 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 intoxicaţie ca urmare a unei supradoze în timpul utilizării clinice.

În caz de supradozaj accidental, se recomandă monitorizarea cardiovasculară (inclusiv ECG) şi a funcţiei renale, ca măsură de precauţie.

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. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune
Efectul de mărire a contrastului este mediat de gadobutrol, un complex neutru (ne-ionic) format din gadoliniu (III) şi 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) în perioada de 15 zile. Cantitățile ionilor de gadoliniu eliberați din gadobutrol au fost sub limita de cuantificare de 0,1 mol% din gadoliniu total, care demonstrează stabilitatea ridicată a complexului de gadobutrol în condițiile testate.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Într-un studiu pivot de fază III asupra ficatului, sensibilitatea medie a IRM combinat pre- şi postcontrast la pacienţii cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 79%, iar specificitatea de decelare a leziunilor şi de clasificare a leziunilor hepatice suspecte ca fiind maligne (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) şi de 85% (analiza bazată pe leziune) pentru clasificarea leziunilor renale maligne şi benigne. Specificitatea medie a fost de 52% într-o analiză bazată pe pacient şi de 82% într-o analiză bazată pe leziune.

Creşterea sensibilităţii de la IRM precontrast la IRM combinat pre- şi postcontrast pentru pacienţii cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 33% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) şi de 18% în studiul asupra rinichiului (analiza bazată pe pacient şi analiza bazată pe leziune). Creşterea specificităţii de la IRM precontrast la IRM combinat pre- şi postcontrast a fost de 9% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) în timp ce nu a existat o creştere a specificităţii în studiul asupra rinichiului (atât analiza bazată pe pacient, cât şi analiza bazată pe leziune).
Toate rezultatele sunt rezultate medii obţinute 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 fie 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 preferinţă generală pentru gadoterat de meglumină la 16 pacienţi (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 gadoderat de meglumină la doza standard de 0,1 mmol/kg pentru IRM, cu contrast la nivelul SNC la 141 pacienţi, 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 puţin 80% din efectul reţinut) 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 şi la 44 pacienţi cu vârsta între 0 - < 2 ani (inclusiv nou-născuţi 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 comparaţie cu adulţii. 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 m^2) care nu au primit alte substante 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 Proprietăţi farmacocinetice

Distribuția

După administrarea intravenoasă, gadobutrol este distribuit rapid în spaţiul extracelular. Legarea de proteinele plasmatice 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 exrcretată prin urină în decurs de două ore și 90% în decurs de 12 ore, cu un timp de elimiminare prin înjumătățire de 1,8 ore (1,3-2,1 ore), corespunzând ratei renale de eliminare. Doza de 0,1 mmol/ml gadobutrol pe kg greutate corporală a fost eliminată în procent de 100,3±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 ml $min^{-1}kg^{-1}$ și astfel este comparabil cu clearance-ul renal al inulinei, subliniind faptul că gadobutrol se elimină în principal prin filtrare glomerulară Mai puţin de 0,1% din doză a fost eliminată prin materiile fecale.

Caracteristici pentru grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Farmacocinetica gadobutrolului la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani şi adulţi este similară (vezi pct. 4.2).

Au fost efectuate două studii de fază I/III pe copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani. Farmacocinetica a fost evaluată la 130 pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2 - < 18 ani şi la 43 pacienți copii cu vârsta < 2 ani (inclusiv nou-născuţi 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}) pe greutatea corporală normalizată și volumul de distribuție (V), precum şi pentru timpul de eliminare prin înjumătăţire şi rata de excreţie. Aproximativ 99% (valoarea medie) din doză a fost recuperată în urină în decurs de 6 ore (această informaţie este valabilă pentru grupul de vârstă de la 2 la < 18 ani).

Pacienţi vârstnici
Datorită schimbărilor fiziologice în funcţia renală odată cu vârsta, la voluntari vârstnici sănătoşi (cu vârsta de 65 ani şi peste) expunerea sistemică a fost crescută cu aproximativ 33% (bărbaţi) şi 54% (femei), iar timpul de înjumătăţire plasmatică a fost crescut cu aproximativ 33% (bărbaţi) şi 58% (femei). Clearance-ul plasmatic este redus cu aproximativ 25% (bărbaţi) şi respectiv 35% (femei). Doza administrată a fost recuperată în urină complet după 24 de ore la toţi voluntarii şi nu a existat nici o diferenţă între voluntarii în vârstă şi cei tineri sănătoşi.

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

Clearance-ul plasmatic mediu a fost redus la 0,49 ml/min/kg la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară spre moderată ($80>CL_{CR}>30$ ml/min) şi la 0,16 ml/min/kg la pacienţii cu insuficienţă renală severă dar care nu fac dializă ($CL_{CR} < 30$ ml/min). Recuperarea completă în urină a fost observată la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată, în termen de 72 de ore. La pacienţii cu insuficienţă 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 şi 4.4). Hemodializa ar putea fi considerată necesară în cazul în care funcţia renală este sever afectată.

La pacienţii care necesită dializă, gadobutrol a fost aproape complet eliminat după a treia şedinţă de dializă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea.

Administrarea intravenoasă de doze repetate în cadrul studiilor privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere a determinat o întârziere a dezvoltării embrionare la şobolani şi iepuri şi o creştere a mortalităţii embrionare la şobolani, iepuri şi maimuţe la doze de 8 până la 16 ori mai mari (în funcţie de suprafaţa corporală) sau de 25 până la 50 ori mai mari (în funcţie de greutatea corporală) decât doza utilizată în scop diagnostic la om Nu se cunoaşte dacă aceste efecte pot să apară în urma administrării unei singure doze. Studii de toxicitate cu doză unică şi cu doze repetate la şobolani nou-născuţi şi minori nu au evidenţiat risc specific de utilizare la copii de toate vârstele, inclusiv la nou-născuţii la termen şi 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 siguranţa cardiovasculară, în funcţie de doza administrată, au fost constatate creşteri temporare ale tensiunii arteriale şi contracţii 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. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

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

6.3 Perioada de valabilitate

5 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 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale pentru păstrare.
Pentru păstrarea medicamentului după prima deschidere vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu o seringă preumplută din sticlă tip I, cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc clorobutilic și capac din polipropilenă cu element de etanșare integrat din cauciuc clorobutilic, care conține 5 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din sticlă tip I, cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc clorobutilic și capac din polipropilenă cu element de etanșare integrat din cauciuc clorobutilic, care conține 7,5 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din sticlă tip I, cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc clorobutilic și capac din polipropilenă cu element de etanșare integrat din cauciuc clorobutilic, care conține 10 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din plastic (polimer cicloolefinic), cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc bromobutilic și capac din polimer cicloolefinic cu element de etanșare integrat din elastomer termoplastic, care conține 5 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din plastic (polimer cicloolefinic), cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc bromobutilic și capac din polimer cicloolefinic cu element de etanșare integrat din elastomer termoplastic, care conține 7,5 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din plastic (polimer cicloolefinic), cu capacitatea de 10 ml, cu piston din cauciuc bromobutilic și capac din polimer cicloolefinic cu element de etanșare integrat din elastomer termoplastic, care conține 10 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din plastic (polimer cicloolefinic), cu capacitatea de 20 ml, cu piston din cauciuc bromobutilic și capac din polimer cicloolefinic cu element de etanșare integrat din elastomer termoplastic, care conține 15 ml soluție injectabilă
Cutie cu o seringă preumplută din plastic (polimer cicloolefinic), cu capacitatea de 20 ml, cu piston din cauciuc bromobutilic și capac din polimer cicloolefinic cu element de etanșare integrat din elastomer termoplastic, care conține 20 ml soluție injectabilă

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Inspecţie din punct de vedere vizual

Acest medicament trebuie inspectat vizual înaintea utilizării.
Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii, apariţia unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

Orice soluție neutilizată într-o singură examinare trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat conform reglementărilor locale.

Eticheta de urmărire decolabilă de pe seringile de Gadovist trebuie lipită pe fişa pacientului, pentru a permite înregistrarea precisă a agentului de contrast pe bază de gadoliniu utilizat. Doza trebuie de asemenea înregistrată. Dacă se utilizează fişă electronică a pacientului, numele medicamentului, seria şi doza trebuie înregistrate în fişa pacientului.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

BAYER AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16940/2026/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.