

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadovist 1,0, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera 1,0 mmol gadobutrolu (równoważnik 604,72 mg gadobutrolu), który jest substancją czynną.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

Właściwości fizyko-chemiczne:
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 Gadovist 1,0 stosuje się u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 7 lat i starszych w następujących wskazaniach:

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) głowy i rdzenia kręgowego.
- Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub nerek ze wzmocnieniem kontrastu u pacjentów z uzasadnionym podejrzeniem lub dowodami na ogniskowe zmiany w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodne lub złośliwe.
- Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (CE-MRA – Contrast enhancement in magnetic resonance angiography).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt jest przeznaczony tylko do wstrzykiwań dożylnych.

Dodatkowe instrukcje zamieszczone są w punkcie „Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania”.

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Badanie MRI ze wzmocnieniem kontrastowym można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (lub krótko po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanych sekwencji impulsów i protokołu badania). Optymalne kontrastowanie występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku badania

angiograficznego (CE-MRA) i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu Gadovist 1,0 w przypadku oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej/tkanki).

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

Dawkowanie

- Dorośli

Dawka zależy od wskazania. Pojedyncze wstrzyknięcie 0,1 mmol produktu Gadovist na kg masy ciała (odpowiada to 0,1 ml/kg mc.) jest zasadniczo wystarczające. Całkowita, maksymalna dawka to 0,3 mmol produktu Gadovist na kg mc. (odpowiada to 0,3 ml/kg mc.).

Badanie OUN:

Żeby uzyskać odpowiedź na problem kliniczny, zazwyczaj wystarczającą dawką jest 0,1 mmol 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 do dawki maksymalnej 0,2 mmol/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.

Badanie wątroby i nerek:

Żeby wyjaśnić problem kliniczny, zazwyczaj wystarczającą dawką jest 0,1 ml/kg mc produktu Gadovist.

Badanie angiograficzne:

Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. 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. 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.).

- Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Gadovist należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wzmocnienia kontrastem (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie produktu Gadovist 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, wstrzyknąć produktu Gadovist nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

- Dzieci i młodzież

Noworodki do 4. tygodnia życia, niemowlęta do 1. roku życia i dzieci

Gadovist nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 7 lat.

U dzieci w wieku 7 lat i starszych oraz u młodzieży zalecana dawka wynosi 0,1 mmol produktu Gadovist 1,0 na kg masy ciała (co odpowiada 0,1 ml produktu Gadovist na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 4.1).

Produkt Gadovist 1,0 nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 7 lat ze względu na brak danych dotyczących usuwania gadobutrolu z organizmu w grupie wiekowej od 2 do 6 lat.

Produkt Gadovist 1,0 nie jest zalecany do stosowania u dzieci poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

- Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

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 którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wstrzykiwanie produktu Gadovist 1,0 do żył o małym świetle niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk.

Podczas stosowania produktu Gadovist 1,0 obowiązują również standardowe wymagania dotyczące bezpieczeństwa badań rezonansu magnetycznego, zwłaszcza wykluczenie materiałów ferromagnetycznych.

- Nadwrażliwość

U chorych ze skłonnością do alergii decyzję o zastosowaniu produktu Gadovist 1,0 należy podjąć po szczególnie starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Reakcje nadwrażliwości zgłaszane w przypadku innych produktów leczniczych zawierających gadolin były także obserwowane po podaniu produktu Gadovist 1,0. Począwszy od reakcji rzekomoanafilaktycznej/nadwrażliwości lub innej reakcji organizmu (idiosynkrazji) charakteryzującej się objawami ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub objawami skórными, do ciężkich reakcji w tym wstrząsu.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości zwiększa się w przypadku:

- występujących w przeszłości reakcji na produkty kontrastowe
- astmy oskrzelowej w wywiadzie
- chorób alergicznych w wywiadzie

Większość reakcji występuje w ciągu pół godziny od podania produktu. Dlatego należy zapewnić bezpośredni dostęp do produktów leczniczych i odpowiedniej aparatury (np. rurka intubacyjna i respirator) w celu niezwłocznej reakcji w sytuacjach nagłych.

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

- Zaburzenia czynności nerek

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

Ze względu na opóźnioną eliminację produktów kontrastowych u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy bardzo starannie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z podania kontrastu.

Ponieważ gadobutrol jest wydalany przez nerki należy upewnić się, że zachowano odpowiedni okres czasu na usunięcie produktu z organizmu przed ponownym jego podaniem. Zwykle całkowite usunięcie z moczu było obserwowane u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem

czynności nerek w ciągu 72 godzin. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek co najmniej 80% podanej dawki zostało usunięte z moczu w ciągu 5 dni (patrz punkt 5.2).

Hemodializa zaraz po podaniu produktu Gadovist może ułatwić usunięcie produktu Gadovist z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. *Nephrogenic Systemic Fibrosis*, NSF) u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Około 98% produktu jest usuwane z organizmu po 3 dializach. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się usuwanie hemodializą produktu Gadovist z organizmu. U pacjentów już poddawanych hemodializie należy rozważyć zastosowanie hemodializy bezpośrednio po podaniu produktu Gadovist.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego 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 wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu Gadovist, produkt ten można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wzmocnienia kontrastem.

Dlatego produkt Gadovist należy stosować u tych pacjentów po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka (patrz punkt 4.8).

- Osoby 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.

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

Brak danych dotyczących stosowania gadobutrolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu Gadovist nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobutrolu. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy gadobutrol przenika do mleka ludzkiego.

Dowody z badań nieklinicznych wskazują, że produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (mniej niż 0,1% podanej dawki) (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita (około 5% dawki podanej doustnie było wydalone z moczem) (patrz punkt 5.2). Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu Gadovist.

Dawki lecznicze nie wykazują wpływu na noworodki i Gadovist może być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Gadovist jest opracowany w oparciu o dane uzyskane od 4 500 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących produkt Gadovist najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 0,5\%$) są: ból głowy, nudności, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaburzenia smaku i uczucie gorąca.

U pacjentów otrzymujących produkt Gadovist najcięższymi działaniami niepożądanymi są: zatrzymanie akcji serca, zatrzymanie oddechu, wstrząs rzekomo-anafilaktyczny).

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje alergiczne (od kilku godzin do kilku dni).

Większość działań niepożądanych miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Gadovist są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W celu opisania 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 objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane raportowane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów, którym podano produkt Gadovist

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
zaburzenia układu immunologicznego			nadwrażliwość / reakcja rzekomo-anafilaktyczna (np. wstrząs rzekomo-anafilaktyczny ^{1,2} , zapaść naczyniowa ^{1,2} , zatrzymanie oddechu ^{1,2} , skurcz oskrzeli ¹ , sinica ¹ , obrzęk jamy ustnej i gardła ^{1,2} , obrzęk krtani ¹ , niedociśnienie ² , wzrost ciśnienia krwi ¹ , ból w klatce piersiowej ¹ , pokrzywka, obrzęk twarzy ¹ , obrzęk naczyń ruchowy ¹ , zapalenie spojówek ¹ , obrzęk powiek ¹ , uderzenie gorąca, nadmierne pocenie się ¹ , kaszel ¹ , kichanie ¹ , uczucie pieczenia ¹ , bladość)	
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje	utrata świadomości, drgawki, omamy węchowe	
zaburzenia serca			tachykardia, kołatanie serca	zatrzymanie akcji serca ²
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność ²		
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,		nerkopochodne zwłóknienie układowe (NSF)

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		wysypka ze świądem)		
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu wstrzyknięcia ³ , uczucie gorąca	złe samopoczucie, uczucie zimna	

¹ Nadwrażliwość/ reakcje rzekomo-anafilaktyczne obserwowano jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)

² Zgłaszano przypadki zagrożenia życia i (lub) przypadki zgonów

³ 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.

4.9 Przedawkowanie

Pojedyncza dawka gadobutrolu, wynosząca 1,5 mmol gadobutrolu/kg mc. była dobrze tolerowana. 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.

Produkt Gadovist 1,0 można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Jednak brak dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: V08C A09

Grupa farmakoterapeutyczna: Paramagnetyczne środki kontrastowe.

Mechanizm działania

Gadovist jest produktem leczniczym (produktem kontrastującym) o właściwościach paramagnetycznych służącym do stosowania w badaniach obrazowych z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego.

Działanie kontrastujące zapewniane jest przez gadobutrol – obojętny (niejonowy) kompleks składający się z gadolinu (III) oraz makrocyclicznego ligandu kwasu dihydroksy-hydroksymetylopropylotetraazacyklododekanotrójowego (butrolu).

Podczas wykonywania sekwencji skanów T₁-zależnych z zastosowaniem protonowego rezonansu magnetycznego, wywołane przez jon gadolinu skrócenie czasu relaksacji spinowo-sieciowej wzbudzonych jąder atomowych prowadzi do zwiększenia intensywności sygnału, a co za tym idzie, do wzmocnienia kontrastu obrazu określonych tkanek. Z drugiej strony, w obrazach T₂*-zależnych, indukcja niehomogeniczności lokalnych pól magnetycznych przez wysoki moment magnetyczny gadolinu w wysokich stężeniach (po podaniu dawki w bolusie), prowadzi do spadku sygnału.

Działania farmakodynamiczne

Gadobutrol prowadzi do znacznego skrócenia czasów relaksacji nawet w małych stężeniach. Przy pH równym 7, sile pola magnetycznego wynoszącej 0,47 T oraz temperaturze 40°C zdolność do relaksacji (r_1) – określona za pośrednictwem wpływu na czas relaksacji spinowo-sieciowej (T_1) protonów w plazmie – wynosi około 5,6 l/(mmol sec) a zdolność do relaksacji (r_2) – określona za pośrednictwem wpływu na czas relaksacji spinowo-spinowej (T_2) – wynosi około 6,5 l/(mmol sec). Zdolność do relaksacji wykazuje jedynie niewielką zależność od siły pola magnetycznego. Makrocycliczny ligand tworzy stabilny kompleks z jonem gadolinu wykazującym właściwości paramagnetyczne, zapewniając wyjątkowo wysoką stabilność *in vivo* oraz *in vitro* (termodynamiczna stała stabilności: $\log K = 21-22$). Gadobutrol jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie, jest związkiem wykazującym wyjątkowo wysoką hydrofilność, ze współczynnikiem rozdziału pomiędzy n-butanol a bufor o pH 7,6 wynoszącym około 0,006. Substancja ta nie wykazuje żadnych hamujących interakcji z enzymami.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Gadobutrol zachowuje się w organizmie tak, jak każdy inny, wysoce hydrofilny, biologicznie obojętny związek wydalaný za pośrednictwem nerek (np. mannitol lub inulina).

Wchłanianie i dystrybucja

Gadobutrol ulega szybkiej dystrybucji w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych. Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. 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 zastrzyku, a stężenie 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza w 60 minut po wstrzyknięciu. Badania na zwierzętach:

W badaniach na szczurach wykazano, że gadobutrol nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg.

W badaniach na królikach stwierdzono, że przenikanie przez łożysko jest nieznaczne: 0,01 % podanej dawki wykrywano u płodów.

U szczurów w okresie laktacji, mniej niż 0,1% całkowitej podanej dawki przenikało do mleka.

W badaniach na szczurach stwierdzono, że wchłanianie po podaniu doustnym było bardzo małe, i wynosiło około 5%, w oparciu o część dawki wydalaną z moczem.

Nie obserwowano krążenia wątrobowo-jelitowego.

Metabolizm

Gadobutrol nie jest związkiem metabolizowanym.

Wydalenie

Gadobutrol ulega usunięciu z osocza wykazując okres półtrwania równy 1,81 godziny (zakres: 1,33 – 2,13 godziny).

Gadobutrol jest wydalaný w niezmienionej postaci za pośrednictwem nerek. Wydalenie drogą inną niż przez nerki jest pomijalnie małe. Klirens nerkowy gadobutrolu wynosi 1,1 do 1,7 ml/min/kg u osób zdrowych, jest więc porównywalny do klirensu nerkowego inuliny, co podkreśla fakt, że gadobutrol jest usuwany w wyniku filtracji kłębuszkowej. Ponad 50 % podanej dawki ulega wydaleniu z moczem w czasie dwóch godzin po podaniu dożylnym. Gadobutrol ulega całkowitemu usunięciu z organizmu w czasie 24 godzin. Mniej niż 0,1 % ulega wydaleniu z kałem.

Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka gadobutrolu u ludzi jest odpowiednio proporcjonalna do dawki (np. C_{max} , AUC) i jest niezależna od wielkości dawki (np. V_{ss} , $t_{1/2}$).

Charakterystyka w określonych populacjach pacjentów

- Osoby starsze (w wieku 65 lat i starsze)

Ze względu na zmiany fizjologiczne w czynności nerek zachodzące z wiekiem, u starszych ochotników (w wieku 65 lat i starszych) ekspozycja ustrojowa zwiększa się o około 33% (mężczyźni) i 54% (kobiety) a czas półtrwania o około 33% (mężczyźni) i 58% (kobiety). Klirens osocza ulega 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 ochotnikami starszymi i młodszymi.

- Dzieci

Farmakokinetyka gadobutrolu u dzieci w wieku od 2 do 17 lat oraz u osób dorosłych jest porównywalna (patrz punkt 4.2).

- Zaburzenie 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 umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) oraz dalszemu wydłużeniu do 17,6 godzin u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min).

Klirens w surowicy ulega obniżeniu do 0,49 ml/min/kg u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) oraz do 0,16 ml/min/kg u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ 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, co najmniej 80% podanej dawki było wydalone z moczem w okresie 5 dni (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

W przypadku znacznego ograniczenia czynności nerek można rozważyć wykonanie hemodializy.

U pacjentów wymagających dializy, gadobutrol był niemal całkowicie usuwany z surowicy po trzecim zabiegu dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań systemowych dotyczących toksyczności, genotoksyczności, możliwości uczulenia kontaktowego nie wykazują występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

- Toksyczność reprodukcyjna

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

Gadovist nie wykazuje działania toksycznego dla płodu podczas podawania w okresie kształtowania się narządów w dawkach dwukrotnie (szczury i małpy) oraz pięciokrotnie (króliki) przekraczających zalecaną pojedynczą dawkę dla człowieka, w oparciu o powierzchnię ciała, lub w dawce sześciokrotnie (małpy) lub 15-krotnie (szczury i króliki) przekraczających zalecaną pojedynczą dawkę dla człowieka w oparciu o masę ciała.

Gadovist nie wykazuje działania teratogenne u szczurów, królików i małp, nawet w przypadku podawania kilku dawek w okresie kształtowania się narządów, w maksymalnej badanej dawce przekraczającej od 8 do 32 razy (w oparciu o powierzchnię ciała) lub od 25 do 100 razy (w oparciu o masę ciała) dawkę diagnostyczną stosowaną u ludzi.

- Działanie genotoksyczne

Badania działania genotoksycznego (testy dotyczące występowania mutacji genowych, chromosomalnych i genomowych) nie wykazały mutagenności produktu Gadovist *in vivo* i *in vitro*.

Nie wykonywano badań oddziaływania rakotwórczego produktu Gadovist. Badania takie uznano za zbędne, ponieważ Gadovist nie wykazuje właściwości genotoksycznych ani działania toksycznego na szybko rosnące tkanki.

- Tolerancja miejscowa i możliwość uczulenia kontaktowego

Badania eksperymentalne nad tolerancją miejscową wobec produktu Gadovist po pojedynczym i kilkukrotnym podaniu dożylnym oraz pojedynczym podaniu dotętniczym nie wskazały na występowanie niepożądanych działań miejscowych.

Eksperymentalne badania tolerancji miejscowej po pojedynczym podaniu pozanaczyniowym, podskórnym a także domięśniowym wskazały na możliwe występowanie niewielkich miejscowych reakcji nietolerancji w miejscu podania, po nieumyślnym podaniu poza naczyniowym.

Wyniki badań nad kontaktowym działaniem uczulającym nie wskazują na działanie uczulające produktu Gadovist.

- Bezpieczeństwo farmakologiczne

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego obserwowano przemijający wzrost ciśnienia krwi oraz kurczliwości mięśnia sercowego, zależne od wielkości podanej dawki.

Działań takich nie obserwowano u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kalkobutrol sodowy
Trometamol
Kwas solny 3,6 %
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu fiołki/butelki lub po przygotowaniu do użycia ampułkostrzykawki lub wkładu, produkt Gadovist 1,0 jest stabilny przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25 °C, a po tym czasie musi być wyrzucony.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Fiolki po 7,5 (w 10 ml fiołce), 15 i 30 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.
- Ampułkostrzykawki po 5 (w 10 ml strzykawce), 7,5 (w 10 ml strzykawce), 10, 15 i 20 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.
- Butelka infuzyjna - 65 ml środka kontrastowego (w 100 ml butelce) w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.
- Wkład do strzykawki automatycznej (65 ml) po 15, 20 i 30 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Ocena wzrokowa

Przed użyciem produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadovist 1,0 w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia opakowania.

Fiolki

Produkt Gadovist 1,0 należy pobierać do strzykawki bezpośrednio przed użyciem.

Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania należy wyrzucić.

Ampułkostrzykawki

Ampułkostrzykawkę należy wyjmować z opakowania bezpośrednio przed użyciem.

Należy usunąć zatyczkę końcówki z ampułkostrzykawki bezpośrednio przed użyciem.

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania należy wyrzucić.

Wkłady do strzykawek automatycznych

Produkt leczniczy powinien być podawany przez wyspecjalizowany personel medyczny z zastosowaniem odpowiednich procedur i urządzeń.

Należy zachować jałowość podczas wszystkich wstrzyknięć produktu.

Instrukcja obsługi urządzenia powinna zostać dostarczona przez producenta.

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania należy wyrzucić.

Butelki

Butelka zawiera 65 ml roztworu.

Produkt leczniczy musi być podawany przy pomocy automatycznego dozownika.

Instrukcja obsługi urządzenia powinna zostać dostarczona przez producenta.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

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

Dodatkowe informacje patrz punkt 6.3.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8991

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27.09.2001
19.07.2006
24.10.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19.10.2011