КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20020353
Разрешение № 73295
BG/MA/MP - /
Одобрение № /
04-11-2026

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гадовист 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка/патрон
Gadovist 1.0 mmol/ml solution for injection in pre-filled syringe/cartridge

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от инжекционния разтвор съдържа 604,72 mg гадобутрол (gadobutrol) (еквивалентно на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

1 предварително напълнена спринцовка с 5,0 ml съдържа 3023,6 mg гадобутрол,
1 предварително напълнена спринцовка със 7,5 ml съдържа 4535,4 mg гадобутрол.
1 предварително напълнена спринцовка с 10 ml съдържа 6047,2 mg гадобутрол,
1 предварително напълнена спринцовка с 15 ml съдържа 9070,8 mg гадобутрол,
1 предварително напълнена спринцовка с 20 ml съдържа 12094,4 mg гадобутрол.

1 патрон с 15 ml съдържа 9070,8 mg гадобутрол,
1 патрон с 20 ml съдържа 12094,4 mg гадобутрол,
1 патрон с 30 ml съдържа 18141,6 mg гадобутрол.

Помощно вещество с известно действие: 1 ml съдържа 0,00056 mmol (еквивалентно на 0,013 mg) натрий (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка/патрон

Бистра, безцветна до бледожълта течност.

Физико-химични свойства:
Осмолалитет при 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Вискозитет при 37°C: 4,96 mPa·s

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели. Гадовист е показан за употреба при възрастни и деца от всички възрасти (включително доносени новородени) за:

- Контрастно усилване при краниално и спинално изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).
- Контрастно усилване при ЯМР на черния дроб или бъбреците при пациенти, при които има съмнение за или белези на огнищни лезии, за разграничаване между доброкачествени и злокачествени лезии.
- Контрастно усилване при магнитно резонансна ангиография (CE-MRA).

Гадовист може също така да бъде използван за ЯМР на патологии на цялото тяло.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Той улеснява визуализирането на абнормни структури или лезии и помага при диференцирането между здрава и патологично изменена тъкан.

Гадовист трябва да се прилага само, когато диагностичната информация е от съществено значение и не може да бъде получена с магнитно-резонансна образна диагностика (ЯМР) без контрастно усилване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Гадовист трябва да се прилага само от медицински специалисти с опит в клиничната практика с ЯМР.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е само за интравенозно приложение.
Необходимата доза се прилага интравенозно като болусна инжекция. Контрастно усиленото изследване с ЯМР може да започне веднага след това (малко след инжектирането в зависимост от използваната импулсна последователност и протокола на изследването).

Оптимален контраст се наблюдава за CE-MRA по време на артериалната фаза, а за ЦНС - в рамките на около 15 минути след инжектиране на Гадовист (времето зависи от типа на лезията/тъканта).

Сканирането при интензитет на полето T1 е особено подходящо за контрастно усилване.

По възможност вътресъдовото приложение на контрастното вещество трябва да се извършва в легнало положение на пациента. След самото прилагане пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на поне половин час, тъй като опитът показва, че по-голяма част от нежеланите реакции се проявяват в този интервал от време (вж. точка 4.4).

Указания за употреба:

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.
Лекарственият продукт трябва да се провери визуално преди употреба.
Гадовист не трябва да се използва, ако има значима промяна в цвета, в разтвора плуват частици или опаковката е повредена.

Предварително напълнени спринцовки
Предварително напълнената спринцовка трябва да бъде взета от опаковката и приготвена за инжектиране непосредствено преди употребата й.
Капачката трябва да бъде отстранена от предварително напълнената спринцовка непосредствено преди употреба.

Патрони
Приложението на контрастното вещество трябва да се извършва от квалифициран персонал със съответните процедури и оборудване.
При всички инжекции, включващи контрастно вещество, трябва да се използва стерилна техника.
Контрастното вещество трябва да се прилага посредством одобрен съвместим автоматичен инжектор.
Трябва да се следват инструкциите за употреба на производителя на изделието.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дозировка

Трябва да се използва най-ниската доза, която осигурява достатъчно контрастно усилване за диагностични цели. Дозата трябва да се изчислява на базата на телесното тегло на пациента и не трябва да надвишава препоръчителната доза на килограм телесно тегло, за която има подробна информация в тази точка.

Възрастни

ЦНС показания
Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесно тегло (mmol/kg телесно тегло). Това съответства на 0,1 ml/kg телесно тегло от 1,0 М разтвор.
Ако въпреки липсата на ясна ЯМР находка остане сериозно клинично съмнение за наличие на лезия или в случаите, когато по-прецизна информация би повлияла върху лечението на пациента, е възможно допълнително инжектиране на максимум 0,2 ml/kg телесно тегло до 30 минути след първата инжекция.
Като минимална доза за изследване на ЦНС, може да бъде приложена доза от 0,075 mmol гадобутрол на килограм телесно тегло (еквивалентна на 0,075 ml Гадовист на килограм телесно тегло) (вж. точка 5.1).

ЯМР на цялото тяло (с изключение на MRA)
Обикновено приложението на 0,1 ml Гадовист на kg телесно тегло е достатъчно за отговор на клиничния въпрос.

CE-MRA:
За 1 зрително поле (ЗП): 7,5 ml при телесно тегло под 75 kg; 10 ml при телесно тегло 75 kg и по-голямо (съответства на 0,1-0,15 mmol/kg телесно тегло).
За повече от 1 зрително поле (ЗП): 15 ml при телесно тегло под 75 kg; 20 ml при телесно тегло 75 kg и по-голямо (съответства на 0,2-0,3 mmol/kg телесно тегло).

Специални популации

Бъбречно увреждане
Гадовист трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2) и при пациенти в перипоративния период на чернодробна трансплантация след внимателна преценка на рисковете и ползите и ако диагностичната информация е важна и не може да се получи с неусилен с контраст ЯМР (вж. точка 4.4). Ако се налага Гадовист да бъде използван, дозата не трябва да надвишава 0,1 mmol/kg телесно тегло. Не трябва да се използва повече от една доза при сканиране. Поради липсата на информация за многократно приложение, Гадовист инжекционен разтвор не трябва да се прилага многократно, освен ако интервалът между инжекциите е не по-малко от 7 дни.

Педиатрична популация
За деца от всички възрасти (включително доносени новородени) препоръчителната доза е 0,1 mmol гадобутрол на kg телесно тегло (еквивалентно на 0,1 ml Гадовист на kg телесно тегло) за всички показания (вж. точка 4.1).

Новородени до 4 седмична възраст и деца до 1 годишна възраст
Поради неразвитата бъбречна функция при новородени до 4 седмична възраст и деца до 1 годишна възраст, Гадовист трябва да се използва при тези пациенти само след внимателна преценка доза да не надвишава 0,1 mmol/kg телесно тегло. Не трябва да се използва повече от една доза по време на сканирането. Поради липсата на информация за многократно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

приложение, Гадовист инжекции не трябва да се повтарят, освен ако интервалът между инжекциите е най-малко 7 дни.

Старческа възраст (65 години и повече)
Не се налага корекция на дозата. Необходимо е повишено внимание при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Гадобутрол не трябва да се прилага интратекално. При интратекално приложение има съобщения за сериозни, животозастрашаващи и летални случаи, главно свързани с неврологични реакции (напр. кома, енцефалопатия, гърчове).

При инжектиране на Гадовист във вени с тесен лумен има вероятност от поява на нежелани реакции като зачервяване и оток.

Стандартните изисквания за безопасност при изследване с магнитен резонанс и особено онези, за изключване на феромагнитни материали, важат и когато се използва Гадовист.

Реакции на свръхчувствителност или други идиосинкразни реакции
Както другите интравенозни контрастни средства, приложението на Гадовист може да бъде свързано с анафилактоидни реакции/реакции на свръхчувствителност или други идиосинкразни реакции *(напр. остър респираторен дистрес синдром / белодробен оток със и без контекста на реакции на свръхчувствителност)*, характеризиращи се със сърдечно-съдови, респираторни или кожни прояви, и вариращи до тежки реакции, включително шок. По принцип, пациентите със сърдечно-съдови заболявания са по-чувствителни към тежки реакции на свръхчувствителност със сериозен или дори фатален изход.

Рискът от реакции на свръхчувствителност може да бъде по-висок в случай на:
- предишна реакция към контрастни средства
- анамнеза за бронхиална астма
- анамнеза за алергични нарушения

При пациенти с алергична предиспозиция решението за приложение на Гадовист трябва да се вземе след особено внимателна преценка на съотношението риск-полза.
Повечето от тези реакции възникват до половин час от приложението. Поради това се препоръчва наблюдение на пациента след процедурата.
Необходимо е наличие на лекарствени продукти за лечение на реакции на свръхчувствителност или *други идиосинкразни* реакции, както и готовност за предприемане на спешни мерки (вж. точка 4.2).
Рядко са наблюдавани забавени реакции (след часове до няколко дни) (вж. точка 4.8).

Увредена бъбречната функция
Преди приложението на Гадовист всички пациенти трябва да бъдат скринирани за бъбречна дисфункция посредством медицинска анамнеза и/или лабораторни тестове.

Съобщава се за случаи на нефрогенна системна фиброза (NSF), свързана с използването на някои контрастни материи, съдържащи гадолиний, при пациенти с остро или хронично тежко

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m^2). Пациентите, подложени на чернодробна трансплантация, са изложени на особено висок риск, тъй като честотата на остра бъбречна недостатъчност е висока в тази група.

Поради възможната поява на NSF при употреба на Гадовист, той трябва да се използва само при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при пациенти в периоперативния период на чернодробна трансплантация след внимателна преценка на рисковете и ползите и ако диагностичната информация е важна и не може да се получи с неусилен с контраст ядрено-магнитен резонанс (ЯМР).

Подлагането на хемодиализа скоро след приложение на Гадовист може да бъде полезно за елиминирането на Гадовист от тялото. Няма данни, които да подкрепят започването на хемодиализа като начин за предпазване от развитие на NSF или лечение на NSF при пациенти, които не са били подложени вече на хемодиализа.

Новородени и кърмачета
Поради неразвитата бъбречна функция при новородени до 4 седмична възраст и деца до 1 годишна възраст, Гадовист трябва да се използва при тези пациенти само след внимателна преценка.

Старческа възраст
Тъй като бъбречният клирънс на гадобутрол може да бъде увреден при пациенти в старческа възраст, от особено важно значение е пациентите на възраст 65 години и повече да бъдат скринирани за бъбречна дисфункция.

Поява на гърчове
Необходимо е особено внимание при пациенти с нисък праг на поява на гърчове, подобно на всички други контрастни вещества, съдържащи гадолиний.

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза (въз основа на средното количество, прилагано на 70-килограмов човек), т.е. по същество той "не съдържа натрий".

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Данните за употребата на контрастни вещества на базата на гадолиний включително гадобутрол при бременни жени са ограничени. Гадолиний може да премине през плацентата. Не е известно дали експозицията на гадолиний е свързана с нежелани ефекти върху фетуса. Изпитванията при животни показват репродуктивна токсичност след повторно приложение с високи дози (вж. точка 5.3). Гадовист не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената не налага използването на гадобутрол.

Кърмене
Контрастните материи, съдържащи гадолиний, се екскретират в кърмата в много малки количества (вж. точка 5.3). В клинични дози не се очакват ефекти върху детето поради малкото количество, което се екскретира в кърмата и слабата абсорбция от червата. Лекарят взе

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

кърмещата майка трябва да вземат решение дали кърменето да продължи или да бъде спряно за период от 24 часа след приложението на Гадовист.

Фертилитет
Изследванията при животни не показват увреждане на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общият профил на безопасност на Гадовист се основава на данните от повече от 6300 пациенти в клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (≥ 0,5%) при пациенти, на които е приложен Гадовист, са главоболие, гадене и замайване.

Най-сериозните нежелани реакции при пациенти, на които е приложен Гадовист, са сърдечен арест, остър респираторен дистрес синдром / белодробен оток и тежки анафилактоидни реакции (включително респираторен арест и анафилактичен шок.

Забавени анафилактоидни реакции или други идиосинкразни реакции (след часове до дни) са наблюдавани рядко (вж. точка 4.4).

Повечето от нежеланите реакции са с лек до умерен интензитет.

Наблюдаваните нежелани реакции с Гадовист са представени в таблицата по-долу. Те са класифицирани по системо-органни класове (MedDRA). Използван е най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция и нейните симптоми и свързани състояния.

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания са класифицирани според тяхната честота. Групите по честота са определени съгласно следната конвенция: чести: ≥1/100 до <1/10; нечести: ≥1/1000 до <1/100; редки: ≥1/10000 до <1/1000. Нежеланите лекарствени реакции, идентифицирани единствено при постмаркетинговото наблюдение и за които не може да се определи честота, са поместени в „с неизвестна честота".

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с Гадовист

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност/ анафилактоидна реакция*# (напр. анафилактоиден шок§*, циркулаторен		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		колапс§*, респираторен арест§*, бронхоспазъм§, цианоза§, орофарингеален оток§*, ларингеален оток§, хипотония*, повишено кръвно налягане§, болка в гърдите§, уртикария, оток на лицето, ангиоедем§, конюнктивит§, оток на клепачите, зачервяване на лицето, хиперхидроза§, кашлица§, кихане§, усещане за парене§, бледност§)		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване, Дисгеузия, Парестезия	Загуба на съзнание*, Конвулсия, Паросмия	
Сърдечни нарушения			Тахикардия, Палпитации	Сърдечен арест*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея*		Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС)*[1] Белодробен оток*[1]
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	Сухота в устата	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритем, Сърбеж (вкл. генерализиран сърбеж), Обрив (вкл. генерализиран, макуларен, папуларен, сърбящ обрив)		Нефрогенна системна фиброза (NSF)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Реакция на мястото на инжектиране[0], Усещане за топлина	Призляване, Усещане за студ	

[1] *Тези НЛР са докладвани със и без контекста на реакции на свръхчувствителност.*

* съобщавани са животозастрашаващи случаи и/или случаи с фатален изход при тази НЛР

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Никой от отделните симптоми на НЛР, изброени като свръхчувствителност/анафилактоидна реакция, установени по време на клиничните изпитвания не е достигнала по-голяма честота от „редки" (с изключение на уртикария)

§ Свръхчувствителност/анафилактоидни реакции, идентифицирани само през време на пост-маркетингово наблюдение (с неизвестна честота)

0 Реакциите на мястото на инжектиране (различни видове) включват следните термини: екстравазация на мястото на инжектиране, парене на мястото на инжектиране, чувство за студ на мястото на инжектиране, затопляне на мястото на инжектиране, еритем или обрив на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране.

Пациенти с алергична предиспозиция страдат по-често от останалите от реакции на свръхчувствителност.

Съобщавани са изолирани случаи на нефрогенна системна фиброза (NSF) с Гадовист (вж. точка 4.4).

След прилагане на Гадовист са наблюдавани колебания във функционалните бъбречните параметри, включващи повишаване на серумния креатинин.

Педиатрична популация
Въз основа на две клинични изпитвания фаза I/III с еднократна доза при 138 пациенти на възраст между 2 и 17 години и 44 пациенти на възраст от 0 до под 2 години (вж. точка 5.1) честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца от всички възрасти (включително доносени новородени) са в съответствие с профила на нежеланите събития, известни при възрастните. Това бе потвърдено във фаза IV проучване, включващо повече от 1100 деца и постмаркетингово наблюдение.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Максималната еднократна дневна доза, тествана при хора, е 1,5 mmol гадобутрол/kg телесно тегло.
До момента не са наблюдавани признаци на интоксикация от предозиране в рамките на клинично приложение.

В случай на предозиране по невнимание, като предпазни мерки се препоръчват мониториране на сърдечната функция (вкл. ЕКГ) и контрол на бъбречната функция.

В случай на предозиране при пациенти с бъбречна недостатъчност Гадовист може да се елиминира от организма чрез хемодиализа. След 3 хемодиализни цикъла приблизително 98% от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

веществото са елиминирани от организма. Няма обаче данни за това, че хемодиализата е подходяща за предпазване от нефрогенна системна фиброза (NSF).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фаркамотерапевтична група: Парамагнитни контрастни средства, АТС код: V08C A09

Механизъм на действие
Засилващият контраста ефект се дължи на гадобутрол – нейонен комплекс от гадолиний(III) и макроцикличния лиганд дихидрокси-хидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триацетна киселина (бутрол).

Фармакодинамични ефекти
Степента на релаксация на гадобутрол, измерена *in vitro* в човешка кръв/плазма при физиологични условия и при клинично значима сила на полето (1,5 и 3,0 T), е в границите от 3,47 – 4,97 l/mmol/sec.
В клинични дози изразената степен на релаксация на гадобутрол води до скъсяване на релаксационното време на протоните на водата в тъканите.

Стабилността на гадобутролния комплекс е изучавана *in vitro* при физиологични условия (в естествен човешки серум при pH 7.4 и 37 C) за период от 15 дни. Количеството освободени йони гадолиний от гадобутрол е било под границата на количествено определяне от 0,1 mol% от целия гадолиний, показвайки високата комплексна стабилност на гадобутрол при изпитваните условия.

Клинична ефикасност
При едно основно проучване от фаза III при чернодробна патология средната чувствителност при комбиниран ЯМР преди и след приложение на контраст при пациенти, на които е приложен Гадовист, е била 79%, а специфичността – 81% за откриване на лезии и диференциране на евентуални малигнени чернодробни лезии (анализ по пациенти).

При едно основно проучване от фаза III при бъбречна патология средната чувствителност е била 91% (анализ по пациенти) и 85% (анализ по лезии) при отдиференцирането на малигнени и бенигнени бъбречни лези. Средната специфичност при анализа по пациенти е била 52%, а при анализа по лезии – 82%.

Увеличението на чувствителността при комбиниран ЯМР преди и след приложение на контраст в сравнение с ЯМР преди контраст при пациенти, на които е приложен Гадовист, е било 33% при чернодробна патология (анализ по пациенти) и 18% при бъбречна патология (анализ по пациенти и анализ по лезии). Увеличението на специфичността при комбиниран ЯМР преди и след приложение на контраст в сравнение с ЯМР преди контраст е било 9% при чернодробна патология (анализ по пациенти), докато при бъбречната патология не е установено увеличение на специфичността (анализ по пациенти и анализ по лезии).
Всички резултати са средни стойности при проучвания, заслепени за разчитащите изображенията.

В клинично изпитване, планирано като интраиндивидуално, кръстосано сравнение, Гадовист е сравняван с меглуминов гадотерат (и двата в доза от 0,1 mmol/kg) за визуализиране на мозъчни неопластични лезии при 132 пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Първичната крайна точка за ефикасност към Гадовист или меглуминов гадотерат е общото предпочитание на медианния заслепен четец. По-добрата ефикасност на Гадовист е доказана със стойност на p от 0,0004. Предпочитание към Гадовист е дадено при 42 пациенти (32 %) в сравнение с общото предпочитание към гадотератемеглумин при 16 пациенти (12 %). При 74 пациенти (56 %) не е дадено предпочитание към едното или другото контрастно средство. За вторичните променливи е установено, че съотношението „лезия към мозък" е статистически по-високо за Гадовист ($p < 0,0003$). Процентът на усилване е по-висок при Гадовист в сравнение с меглуминов гадотерат със статистически значима разлика за заслепения разчитащ изображенията ($p < 0,0003$).
Съотношението „контраст към шум" показва по-висока средна стойност след приложение на Гадовист (129) в сравнение с меглуминов гадотерат (98). Разликата не е статистически значима.

В проучване планирано като интраиндивидуално, кръстосано сравнение, гадобутрол в намалена доза от 0,075 mmol/kg е сравнен с меглуминов гадотерат в неговата стандартна доза от 0,1 mmol/kg за контрастно усилване с ЯМР на ЦНС при 141 пациени с усилване на лезии в ЦНС върху ЯМР усилен с меглуминов гадотерат. Първичните променливи включват контрастно усилена лезия, морфология на лезията и очертаване границата на лезията. Снимките са анализирани от трима независими заслепени разчитащи. Не по-малка ефективност спрямо меглуминов гадотерат за степента на подобрение на неусилен ЯМР е демонстрирана за всички три първични променливи (поне 80% от ефекта е запазен), базирано на осреднени данни. Средният брой лезий открити с гадобутрол (2,14) и гадотерат (2,06) е сходен.

<u>Педиатрична популация</u>
Проведени са две проучвания с еднократна доза във фаза I/III при 138 педиатрични пациенти, планирани за CE-ЯМР на ЦНС, черен дроб и бъбреци или CE-MRA, и при 44 пациенти на възраст от 0 до под 2 години (включително новородени), планирани за провеждане на рутинно CE-ЯМР на всяка област от тялото. Доказани са диагностична ефикасност и увеличение на диагностичната степен на сигурност за всички параметри, оценявани в проучванията, без разлика между педиатричните групи в сравнение с възрастните. Гадовист се понася добре във въпросните проучвания със същия профил на безопасност на гадобутрол, както при възрастни пациенти.

<u>Клинична безопасност</u>
Типът и честотата на нежеланите реакции след приложение на Гадовист при различни показания са оценени в голямо международно проспективно неинтервенционално проучване (GARDIAN). Популацията за безопасност включва 23 708 пациенти от всички възрастови групи, включително деца (n = 1 142; 4,8 %) и възрастни (n = 4 330; 18,3 % на възраст между 65 и < 80 години и n = 526; 2,2 % на възраст ≥ 80 години). Средната възраст е 51,9 години.
Двеста и двама пациенти (0,9 %) съобщават за общо 251 нежелани събития (НС), а 170 (0,7 %) съобщават 215 събития, категоризирани като нежелани лекарствени реакции (НЛР), повечето (97,7 %) от които са леки до умерено тежки по интензивност.
Най-често документираните НЛР са гадене (0,3 %), повръщане (0,1 %) и замаяност (0,1 %). Степента на НЛР е 0,9 % при жени и 0,6 % при мъже. Няма разлика в степента на НЛР спрямо дозата гадобутрол. Четири от 170 пациенти с НЛР (0,02 %) са изпитали сериозни нежелани събития, с едно събитие (анафилактичен шок), довело до фатален изход.
В педиатричната популация НС са съобщени при 8 от 1 142 (0,7 %) деца. При шест деца тези НС са класифицирани като НЛР (0,5 %).

<u>Бъбречно увреждане</u>
В проспективно фармакоепидемиологично проучване (GRIP) за оценка на степента на потенциалния риск за развитие на NSF при пациенти с бъбречно увреждане 908 пациенти с различна степен на бъбречно увреждане са получавали Гадовист в стандартната одобрена доза за CE-ЯМР. Всички пациенти, включително 234 с тежко бъбречно увреждане (eGFR

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

<30 ml/min/1,73 m^2), които не са получавали други контрастните материи, съдържащи гадолиний, са проследявани в продължение на две години за признаци и симптоми на NSF. Нито един пациент, включен в проучването не е развил NSF.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение
След интравенозно приложение, гадобутрол се разпределя бързо в екстрацелуларното пространство. Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо ниско. При хора фармакокинетиката на гадобутрол е пропорционална на дозата. В дози до 0,4 mmol гадобутрол/kg телесно тегло, плазменото ниво спада двуфазно. При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg телесно тегло 2 минути след инжектирането в плазмата се измерва средно 0,59 mmol гадобутрол/l, а 60 минути след инжектирането - 0,3 mmol гадобутрол/l.

Биотрансформация
Не се откриват метаболити в плазмата или урината.

Елиминиране
В рамките на два часа над 50 % от приложената доза се елиминира с урината, а след 12 часа – повече от 90 % със среден терминален полуживот от 1,8 часа (1,3 – 2,1 часа), съответстващи на скоростта на бъбречно елиминиране. При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg телесно тегло средно 100,3 ± 2,6 % от дозата се екскретират в рамките на 72 часа след прилагане. При здрави индивиди бъбречният клирънс на гадобутрол е 1,1 до 1,7 ml min^{-1} kg^{-1} и така се явява сравним с бъбречния клирънс на инулин, което показва, че гадобутрол се елиминира основно посредством гломерулна филтрация. По-малко от 0,1 % от дозата се елиминира с фекалиите.

Характеристики при специални популации

Педиатрична популация
Фармакокинетика на гадобутрол в педиатрична популация на възраст под 18 години и при възрастни, са подобни (вж. точка 4.2).

Проведени са две проучвания с еднократна доза във фаза I/III при педиатрични пациенти на възраст под 18 години. Фармакокинетиката е оценена при 130 педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години и при 43 педиатрични пациенти под 2 годишна възраст (включително доносени новородени).
Доказано е, че фармакокинетичения (PK) профил на гадобутрол при деца от всички възрасти е подобен на този при възрастните в резултат на подобни стойности за площ под кривата (AUC), нормализиран плазмен клирънс на телесното тегло (Cl_{tot}) и обем на разпределение (Vss), както и времето на полуживот, и степента на екскреция.
Приблизително 99% (средна стойност) от дозата се открива в урината в рамките на 6 часа (тази информация е получена в от 2 до под 18 години възрастова група).

Старческа възраст (на възраст 65 години и повече)
Поради физиологични изменения на бъбречната функция с възрастта, при здрави доброволци в старческа възраст (на възраст 65 години и повече) системната експозиция е увеличена до приблизително 33% (мъже) и 54% (жени), а терминалният полуживот – с приблизително 33% (мъже) и 58% (жени). Плазменият клирънс е намален с приблизително 25% (мъже) и 35% (жени), съответно. Елиминирането на приложената доза в урината е пълно след 24 часа при всички здрави доброволци, без разлика в старческа възраст ли са или не.

Бъбречно увреждане
При пациенти с увредена бъбречна функция серумния полуживот на гадобутрол е удължен поради намалената гломерулна филтрация. Средният терминален полуживот е удължен до

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5,8 часа при пациенти с умерено увреждане (80>CL_{CR}>30 ml/min) и още по-удължен до 17,6 часа при пациенти с тежко увреждане, които не са на диализа (CL_{CR}<30 ml/min). Средният серумен клирънс е намален до 0,49 ml/min/kg при пациенти с леко до умерено увреждане (80>CL_{CR}>30 ml/min) и до 0,16 ml/min/kg при пациенти с тежко увреждане, което не са на диализа (CL_{CR}<30 ml/min). Пълно елиминиране в урината се наблюдава при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в рамките на 72 часа. При пациенти с тежко бъбречно увреждане около 80% от приложената доза се елиминира в урината в рамките на 5 дни (вж. също точки 4.2 и 4.4).
При пациенти на диализа гадобутрол е почти напълно елиминиран от серума след третата диализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

Многократното интравенозно прилагане при репродуктивните токсикологични проучвания води до забавяне на ембрионалното развитие при плъхове и зайци и увеличаване на ембрионалния леталитет при плъхове, зайци и маймуни при нива на дозиране от 8 до 16 пъти (на база на телесната повърхност) или от 25 до 50 пъти (на база на телесното тегло) над тези, използвани за диагностика при хора. Не е известно дали при еднократна доза може да има подобни ефекти.

Проучванията за токсичност с единична доза и при многократно прилагане при новородени и млади плъхове не показват находки, предполагащи специфичен риск за употреба при деца от всички възрасти, включително доносени новородени и кърмачета.

Радиоактивно белязан гадобутрол, приложен интравенозно на кърмещи плъхове, се предава чрез млякото не по-малко от 0,1% от приложената доза.

Установено е, че при плъхове абсорбцията след перорално приложение е много малка, около 5% на база на частта от дозата, която се екскретира в урината.

В предклинични фармакологични изпитвания за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система, в зависимост от приложената доза са наблюдавани преходни повишения на кръвното налягане и на миокардния контрактилитет. Тези ефекти не са наблюдавани при хора.

Проучванията на околната среда показват, че устойчивостта и мобилността на контрастните материи съдържащи гадолиний, проявяват потенциал за разпространение във водния стълб и евентуално в подпочвените води.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев калкобутрол
Трометамол
1N хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години (предварително напълнена спринцовка)
3 години (патрон)

Срок на годност след първото отваряне на опаковката:
Всичкият инжекционен разтвор, който не е използван при въпросното изследване, трябва да се изхвърли. Доказана е химическа, физическа и микробиологична стабилност след отваряне за 24 часа при 20-25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след първоначално отваряне, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

<u>Стъклени спринцовки</u>:
Една предварително напълнена спринцовка от 10 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържа 5 ml, 7,5 ml, 10 ml инжекционен разтвор.

Една предварително напълнена спринцовка от 17 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържа 15 ml инжекционен разтвор.

Една предварително напълнена спринцовка от 20 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържа 20 ml инжекционен разтвор.

<u>Пластмасови спринцовки</u>:
Една предварително напълнена спринцовка от 10 ml (циклоолефинов полимер) с бутало (силиконизиран бромобутил) и пломба за връхчето (термопластичен еластомер) съдържа 5 ml, 7,5 ml, 10 ml инжекционен разтвор.

Една предварително напълнена спринцовка от 20 ml (циклоолефинов полимер) с бутало (силиконизиран бромобутил) и пломба за връхчето (термопластичен еластомер) съдържа 15 ml, 20 ml инжекционен разтвор.

<u>Патрони:</u>
Един патрон от 65 ml (циклоолефинов полимер) с бутало (полиизопрен, тип I, силиконизиран със силиконово олио), капачка за връхчето (хлорбутилова гума), твърда вътрешност (поликарбонат), предпазна капачка (полипропилен) и въртяша се гайка (поликарбонат) съдържа 15, 20 или 30 ml инжекционен разтвор.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • КОПИЕ ВЯРНО С ОРИГИНАЛА •

Опаковки от:
1 и 5 предварително напълнени спринцовки
1 и 5 патрона

Болнична опаковка:
5 предварително напълнени спринцовки със 5, 7,5, 10, 15, 20 ml инжекционен разтвор
5 предварително напълнени патрона с 15, 20, 30 ml инжекционен разтвор

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният при едно изследване разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Специалният етикет за проследяване върху предварително напълнените спринцовки/патрони трябва да се залепи в картона/ИЗ на пациента, за да е възможно прецизно документиране на използваната контрастна материя, съдържаща гадолиний. Използваната доза също трябва да бъде записана. Ако се използват електронни досиета на пациентите, в регистъра трябва да се въведат името на продукта, партидния номер и дозата.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20021053

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 декември 2002 г.
Дата на последно подновяване: 03 ноември 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •