CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pixxoscan, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań
Pixxoscan, 1,0 mmol/ml, rozwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 604,72 mg gadobutrolu (równoważnik 1,0 mmol gadobutrolu, który zawiera 157,25 mg gadolinu).

Wyłącznie jednorazowe zastosowanie:
Jedna fiolka o pojemności 2 ml zawiera 1209,44 mg gadobutrolu.
Jedna fiolka o pojemności 7,5 ml zawiera 4535,4 mg gadobutrolu.
Jedna fiolka o pojemności 15 ml zawiera 9070,8 mg gadobutrolu.
Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 5 ml zawiera 3023,6 mg gadobutrolu.
Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 7,5 ml zawiera 4535,4 mg gadobutrolu.
Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 10 ml zawiera 6047,2 mg gadobutrolu.
Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 15 ml zawiera 9070,8 mg gadobutrolu.
Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 20 ml zawiera 12094,4 mg gadobutrolu.

Stosowanie jednorazowe lub u wielu pacjentów:
Jedna butelka o pojemności 30 ml zawiera 18141,6 mg gadobutrolu.
Jedna butelka o pojemności 65 ml zawiera 39306,8 mg gadobutrolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn

Właściwości fizykochemiczne:
Osmolalność w temperaturze 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Lepkość w temperaturze 37°C: 4,96 mPa·s

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy Pixxoscan stosuje się u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) w następujących wskazaniach:

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) głowy i rdzenia kręgowego.
- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub nerek u pacjentów z wysokim podejrzeniem występowania zmian ogniskowych lub potwierdzoną obecnością w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodnych lub złośliwych.
- Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. *contrast enhancement in magnetic resonance angiography* – CE-MRA).

Produkt leczniczy Pixxoscan może być również stosowany do badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) zmian patologicznych całego ciała.
Produkt leczniczy Pixxoscan ułatwia zobrazowanie zaburzeń w strukturze lub zmian ogniskowych i pomaga w rozróżnieniu między zdrową a patologiczną tkanką.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Sposób podawania

Produkt jest przeznaczony tylko do wstrzykiwań dożylnych.
Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Badanie MRI z zastosowaniem środka kontrastowego można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (krótko po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanych sekwencji impulsów i protokołu badania).

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

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

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych powinno, jeśli to możliwe, odbywać się w pozycji leżącej. Po podaniu produktu należy obserwować pacjenta przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że w tym okresie występuje większość działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Sposób użycia:

Prezentacje produktu leczniczego wyłącznie do jednorazowego zastosowania:
- Fiolki: 2 ml, 7,5 ml i 15 ml
- Ampułko-strzykawki: 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml i 20 ml

Prezentacje produktu leczniczego do stosowania jednorazowego lub u wielu pacjentów: butelki 30 ml i 65 ml.
W przypadku stosowania u wielu pacjentów produkt leczniczy Pixxoscan musi być podawany za pomocą automatycznego wstrzykiwacza, który został zatwierdzony do stosowania u wielu pacjentów.

Przed użyciem produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.
Nie należy używać produktu Pixxoscan w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia opakowania.

Stosowany automatyczny wstrzykiwacz musi być zatwierdzony do stosowania odpowiednio u jednego lub wielu pacjentów. Producent urządzenia musi wykazać przydatność automatycznego wstrzykiwacza i jego jednorazowych komponentów do zamierzonego zastosowania. Należy również ściśle przestrzegać wszelkich dodatkowych instrukcji producenta danego sprzętu. W przypadku stosowania u wielu pacjentów elementy jednorazowego użytku muszą być wymieniane między kolejnymi pacjentami.

Dawkowanie

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

Dorośli

Badanie OUN
Zalecana dawka dla dorosłych to 0,1 mmol na kg masy ciała (0,1 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 pacjenta, można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu leczniczego wyrównując dawkę do 0,2 ml/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.

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

Badanie metodą MRI całego ciała (z wyjątkiem MRA)
W celu postawienia diagnozy, zazwyczaj wystarczającą dawką jest 0,1 ml/kg mc. produktu leczniczego Pixxoscan.

Badanie angiograficzne (CE-MRA)
Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. *field of view* – FOV): 7,5 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,1–0,15 mmol/kg mc.).
Obrazowanie >1 pola widzenia (FOV): 15 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,2–0,3 mmol/kg mc.).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Produkt leczniczy Pixxoscan można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. *glomerular filtration rate* – GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) oraz u pacjentów w okołooperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i nie można jej uzyskać w badaniu metodą MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie produktu Pixxoscan 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 podawań wielokrotnych, wstrzyknięć produktu Pixxoscan nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Dzieci i młodzież
U dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) zalecana dawka wynosi 0,1 mmol gadobutrolu na kg masy ciała (co odpowiada 0,1 ml produktu Pixxoscan na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 4.1).

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

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 na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Pixxoscan obowiązują również standardowe wymagania dotyczące bezpieczeństwa prowadzenia badań metodą rezonansu magnetycznego, zwłaszcza dotyczące wykluczenia materiałów ferromagnetycznych.

Rekacje nadwrażliwości
Tak jak w przypadku innych środków kontrastowych, stosowanie produktu leczniczego Pixxoscan może być związane z reakcjami rzekomoanafilaktycznymi, nadwrażliwości lub innymi reakcjami idiosynkrazji, charakteryzującymi się objawami ze strony układu krążenia, oddechowego lub objawami skórnymi, do ciężkich reakcji, w tym wstrząsu. Ogólnie, pacjenci z chorobami układu krążenia są bardziej podatni na wystąpienie poważnych objawów, nawet zgonu w wyniku ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości może się zwiększyć w przypadku:
- występujących w przeszłości reakcji na środki kontrastowe,
- astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- chorób alergicznych w wywiadzie.

U pacjentów ze skłonnością do alergii decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego Pixxoscan musi zostać podjęta po szczególnie uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.
Większość reakcji występuje w ciągu pół godziny od podania produktu. Dlatego zalecane jest obserwowanie pacjenta po wykonaniu badania.
Należy zapewnić dostęp do produktów leczniczych stosowanych przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, a także gotowość do podjęcia działań ratunkowych (patrz punkt 4.2).
Rzadko obserwowano reakcje opóźnione (po upływie godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

Noworodki i niemowlęta
Ze względu na niedojrzałą funkcję nerek u noworodków do 4. tygodnia życia oraz u niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Pixxoscan należy stosować u tych pacjentów tylko po starannym rozważeniu.

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Pixxoscan nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobutrolu.

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

Płodność
Badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa gadobutrolu jest opracowany w oparciu o dane uzyskane od 6300 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących gadobutrol najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥ 0,5%) są: ból głowy, nudności, zawroty głowy.
U pacjentów otrzymujących produkt gadobutrol najcięższymi działaniami niepożądanymi są zatrzymanie akcji serca i ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym zatrzymanie oddechu i wstrząs anafilaktyczny).

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje rzekomoanafilaktyczne (od kilku godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu gadobutrolu są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). W celu 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 (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów, którym podano gadobutrol

	Częstość występowania			
Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna[*#] (np. wstrząs rzekomoanafilaktyczny[§*], zapaść naczyniowa[§*], zatrzymanie oddechu[§*], obrzęk płuc[§*], skurcz oskrzeli[§], sinica[§], obrzęk jamy ustnej i gardła[§*], obrzęk krtani[§], niedociśnienie[*], wzrost ciśnienia krwi[§], ból w klatce piersiowej[§], pokrzywka, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy[§], zapalenie spojówek[§], obrzęk powiek, uderzenie gorąca, nadmierne pocenie się[§], kaszel[§], kichanie[§],		

	Częstość występowania			
Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana**
		uczucie pieczenia[§], bladość[§])		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje	Utrata świadomości[*], drgawki, omamy węchowe	
Zaburzenia serca			Tachykardia, kołatanie serca	Zatrzymanie akcji serca[*]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność[*]		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty	Suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień, świąd (w tym świąd uogólniony), wysypka (w tym wysypka uogólniona, plamkowa, grudkowa, wysypka ze świądem)		Nerkopochodne zwłóknienie układowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia[0], uczucie gorąca	Złe samopoczucie, uczucie zimna	

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

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

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

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

Alergicy są częściej narażeni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości niż inni pacjenci (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania produktu leczniczego Pixxoscan (patrz punkt 4.4).

Po podaniu produktu leczniczego Pixxoscan obserwowano wahania parametrów czynności nerek, w tym wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież
W oparciu o dwa badania fazy I/III pojedynczej dawki u 138 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat i u 44 pacjentów w wieku od 0 do 2 lat (patrz punkt 5.1) częstość, typ i ciężkość działań

niepożądanych u dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych), jest porównywalna do profilu działań niepożądanych występujących u dorosłych. Potwierdzono to w badaniu fazy IV, z udziałem ponad 1100 pacjentów pediatrycznych oraz na podstawie danych z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49-21-301
fax: +48 22 49-21-309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kod ATC: V08CA09

Mechanizm działania
Działanie kontrastowe zapewniane jest przez gadobutrol – niejonowy kompleks składający się z gadolinu (III) oraz makrocyklicznego ligandu kwasu dihydroksyhydroksymetylopropylotetraazacyklododekanotrójoctowego (butrolu).

Działanie farmakodynamiczne
Relaksacyjność gadobutrolu oznaczona *in vitro* w ludzkiej krwi/osoczu w warunkach fizjologicznych dla klinicznie istotnych wartości natężenia pola magnetycznego (1,5 i 3,0 T) zawiera się w przedziale od 3,47 do 4,97 l/mmol/s.
W dawkach klinicznych istotnie wyrażona relaksacyjność gadobutrolu prowadzi do skrócenia czasów relaksacji protonów w wodzie obecnej w tkankach.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W kluczowych badaniach fazy III dotyczących wątroby średnia czułość łączonego badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) przed podaniem środków kontrastowych i po ich podaniu u pacjentów, u których zastosowano gadobutrol wynosiła 79%, a swoistość w wykrywaniu oraz klasyfikowaniu zmian w wątrobie, co do których istniały podejrzenia, że są to zmiany złośliwe, wynosiła 81% (analiza pacjentów).

W kluczowych badaniach fazy III dotyczących nerek średnia czułość w odniesieniu do klasyfikacji złośliwych i łagodych zmian w nerkach wynosiła 91% (analiza pacjentów) oraz 85% (analiza zmian). Średnia swoistość w analizie opartej na pacjentach wynosiła 52%, a w analizie opartej na zmianach 82%.

Obserwowano wzrost czułości łączonego badania MRI przed podaniem środków kontrastowych i po ich podaniu z zastosowaniem gadobutrolu w stosunku do czułości badania MRI przed podaniem kontrastu o 33% w odniesieniu do badań wątroby (analiza pacjentów) oraz o 18% w odniesieniu do badań nerek (analiza pacjentów jak również analiza zmian). Obserwowano wzrost swoistości łączonego badania MRI przed podaniem środków kontrastowych i po ich podaniu w stosunku do swoistości badania MRI przed podaniem kontrastu o 9% w odniesieniu do badań wątroby (analiza pacjentów), podczas gdy nie zaobserwowano wzrostu swoistości w badaniach nerek (analiza pacjentów jak również analiza zmian).

Wszystkie wyniki są średnimi wynikami uzyskanymi w badaniach zaślepionych dla osoby oceniającej.

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

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

W przypadku zmiennych drugorzędowych stwierdzono, że stosunek sygnału zmiany do sygnału tkanki mózgu był statystycznie istotnie wyższy dla gadobutrolu ($p<0,0003$). Wartość procentowa wzmocnienia była wyższa dla gadobutrolu w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego, przy czym zaobserwowano statystycznie istotną różnicę względem osoby oceniającej w zaślepionej próbie ($p<0,0003$). W przypadku oceny stosunku kontrastu do szumu stwierdzono wyższą wartość średnią dla gadobutrolu (129) w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego (98). Różnica nie była istotna statystycznie.

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

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

Bezpieczeństwo kliniczne
Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych po podaniu gadobutrolu w różnych wskazaniach były przedmiotem rozległego, międzynarodowego, prospektywnego, nieinterwencyjnego badania klinicznego (GARDIAN). Populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała 23 708 pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, w tym dzieci (n = 1142; 4,8%) oraz osoby w podeszłym wieku (n = 4330; 18,3% w wieku od 65 do <80 lat i n = 526; 2,2% w wieku ≥ 80 lat). Mediana wieku wynosiła 51,9 roku.

Dwustu dwóch pacjentów (0,9%) zgłosiło łącznie 251 zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events,* AEs), a 170 (0,7%) zgłosiło 215 przypadków klasyfikowanych jako niepożądane działanie leku (ang. *adverse drug reactions,* ADRs), większość (97,7%) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były nudności (0,3%), wymioty (0,1%) i zawroty głowy (0,1%). Częstość występowania niepożądanych działań leku wynosiła 0,9% u kobiet i 0,6% u mężczyzn. Nie było różnic w częstości występowania niepożądanych działań leku w zależności od dawki gadobutrolu. U czterech ze 170 pacjentów zgłaszających niepożądane działania leku (0,02%) wystąpiły poważne działania niepożądane, w tym jeden wstrząs anafilaktyczny ze skutkiem śmiertelnym.
W odniesieniu do dzieci zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 8 pacjentów na 1142 (0,7%). W przypadku sześciorga dzieci zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano jako niepożądane działanie leku (0,5%).

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

Wszyscy pacjenci, w tym 234 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), którzy nie otrzymywali innych środków kontrastowych opartych na gadolinie, byli monitorowani przez okres dwóch lat pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych NSF. U żadnego z pacjentów włączonych do badania nie rozwinęło się NSF.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Metabolizm

Nie wykryto żadnych metabolitów w osoczu ani w moczu.

Eliminacja
Po podaniu dożylnym w ciągu dwóch godzin ponad 50% podanej dawki, a w ciągu 12 godzin ponad 90% podanej dawki ulega wydaleniu z moczem ze średnim okresem półtrwania równym 1,8 godziny (1,3-2,1 godziny), co odpowiada szybkości eliminacji nerkowej. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg masy ciała średnio 100,3 ± 2,6% dawki było wydalane w ciągu 72 godzin po podaniu.
Klirens nerkowy gadobutrolu u osób zdrowych wynosi 1,1 do 1,7 $ml/min^{-1}/kg^{-1}$, zatem jest więc porównywalny do klirensu nerkowego inuliny, co podkreśla fakt, że gadobutrol jest usuwany w wyniku filtracji kłębuszkowej. Mniej niż 0,1% dawki ulega wydalaniu z kałem.

Charakterystyka w określonych populacjach pacjentów

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka gadobutrolu w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i u dorosłych jest podobna (patrz punkt 4.2).
Przeprowadzono dwa badania fazy I i III z pojedynczą dawką kontrastu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 18 lat. Parametry farmakokinetyczne oceniono u 130 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat i u 43 pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat (w tym u noworodków donoszonych).
Wykazano, że profil farmakokinetyczny (PK) gadobutrolu u dzieci w każdym wieku jest podobny do profilu u dorosłych, skutkując podobną wartością pola powierzchni pod krzywą (AUC), klirensem osoczowym znormalizowanym do masy ciała i objętością dystrybucji, jak również okresem półtrwania i szybkością wydalania.
Około 99% (mediana) dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 6 godzin (te dane pochodzą z grupy wiekowej od 2 do 18 lat).

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania gadobutrolu w surowicy ulega wydłużeniu, ze względu na ograniczone przesączanie kłębuszkowe. Średni okres półtrwania ulega wydłużeniu do 5,8 godziny u osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek ($80>CL_{CR}>30$ 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 wydalenie podanej dawki substancji z moczem w okresie 72 godzin.
W przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, około 80% podanej dawki było wydalane z moczem w okresie 5 dni (patrz także punkty 4.2 i 4.4).
U pacjentów wymagających dializy, gadobutrol był niemal całkowicie usuwany z surowicy po trzecim zabiegu dializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dawkowanie wielokrotne 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 podaniu pojedynczym.

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

Radioaktywnie znakowany gadobutrol podawany dożylnie szczurom w okresie laktacji był przekazywany noworodkom poprzez mleko w ilości mniejszej niż 0,1% podanej dawki.

U szczurów wchłanianie po podaniu doustnym było bardzo małe, i wynosiło około 5%, w oparciu o część dawki wydalaną z moczem.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kalkobutrol sodowy
Trometamol
Kwas solny (dostosowanie pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata
Termin ważności po pierwszym otwarciu:

Butelki
Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25ºC.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty niezwłocznie. Jeżeli, nie został użyty natychmiast, za okres w jakim produkt został podany i warunki jego przechowywania odpowiedzialna jest osoba podająca produkt, a czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 20-25ºC.

Stosowanie jednorazowe lub u wielu pacjentów (butelki 30 ml i 65 ml):
W przypadku jednorazowego zastosowania, cały roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany podczas jednego badania należy wyrzucić.

W przypadku stosowania u wielu pacjentów, cały pozostały roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany w ciągu jednego, ciągłego 24-godzinnego okresu po pierwszym otwarciu należy wyrzucić.

Wyłącznie jednorazowe zastosowanie:
- Fiolki: 2 ml, 7,5 ml i 15 ml
- Ampułko-strzykawki: 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml i 20 ml

Cały roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany podczas jednego badania należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki
Szklane fiolki o pojemności 2 ml, 7,5 ml oraz 15 ml zamykane korkiem z gumy halobutylowej i aluminiowym wieczkiem z kolorową plastikową nakładką. Pakowane w pudełka zewnętrzne po 1 i 10 sztuk.

Butelki
Butelki plastikowe o pojemności 30 ml i 65 ml zamykane korkiem z gumy halobutylowej i plastikową nakrętką. Pakowane w pudełka zewnętrzne po 1 i 10 sztuk.

Ampułko-strzykawki
Strzykawki o pojemności 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml i 20 ml wykonane z policykloolefiny, krystalicznie czystego polimeru (CCP – Crystal Clear Polymer), skalowane co 1 ml, z zamknięciem „tip cap” oraz korkiem z gumy halobutylowej pełniącym również funkcję tłoka. Pakowane w pudełka zewnętrzne po 1 i 10 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Fiolki / butelki
Produkt Pixxoscan należy pobierać do strzykawki lub automatycznego wstrzykiwacza (wyłącznie w przypadku butelek) bezpośrednio przed użyciem.
Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.

Ampułko-strzykawki
Zamknięcie „tip cap” należy zdjąć z ampułko-strzykawki bezpośrednio przed użyciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Prezentacje leku do wyłącznie jednorazowego zastosowania:
- Fiolki: 2 ml, 7,5 ml i 15 ml
- Ampułko-strzykawki: 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml i 20 ml

Prezentacje leku do stosowania jednorazowego lub u wielu pacjentów: butelki 30 ml i 65 ml.
W przypadku stosowania u wielu pacjentów lek Pixxoscan musi być podawany za pomocą automatycznego wstrzykiwacza, który został zatwierdzony do stosowania u wielu pacjentów.

Środek kontrastowy należy podawać z zachowaniem zasad aseptyki. Przed nakłuciem korek należy najpierw oczyścić środkiem o działaniu sporobójczym, a następnie etanolem.

Środek kontrastowy niewykorzystany podczas jednego badania (jednorazowe zastosowanie) lub niewykorzystany w ciągu jednego, ciągłego 24-godzinnego okresu po pierwszym otwarciu (stosowanie u wielu pacjentów) należy wyrzucić (patrz punkt 6.3).

Zerwaną z fiolki lub butelki lub strzykawki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeżeli stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu, numer serii oraz dawkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GE Healthcare AS
Nycoveien 1
0485 Oslo
Norwegia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pixxoscan, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań **29329**
Pixxoscan, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce **29330**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.10.2025 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2026