

ПРИЛОЖЕНИЕ I

**СПИСЪК С ИМЕНАТА, ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ФОРМА, КОНЦЕНТРАЦИЯТА НА
ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, НАЧИНА НА ПРИЕМАНЕ, ТИТУЛЯРИ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА В ДЪРЖАВИТЕ ЧЛЕНКИ**

<u>Държава членка</u>	<u>Титуляр на разрешителното за пускане на пазара</u>	<u>Измислено (дадено) име</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Фармацевтична форма</u>	<u>Начин на приемане</u>
АТ - Австрия	Schering Австрия GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
АТ - Австрия	Schering Австрия GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
BE - Белгия	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
BE - Белгия	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
DA - Дания	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
DA - Дания	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
DE - Германия	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
DE - Германия	Schering Deutschland GmbH	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в	Интравенозна

<u>Държава членка</u>	<u>Титуляр на разрешителното за пускане на пазара</u>	<u>Измислено (дадено) име</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Фармацевтична форма</u>	<u>Начин на приемане</u>
	Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin			предварително напълнена спринцовка	употреба
EL - Гърция	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
EL - Гърция	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
ES - Испания	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
ES - Испания	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
FI - Финландия	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
FI - Финландия	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
FR - Франция	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
FR - Франция	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена	Интравенозна употреба

<u>Държава членка</u>	<u>Титуляр на разрешителното за пускане на пазара</u>	<u>Измислено (дадено) име</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Фармацевтична форма</u>	<u>Начин на приемане</u>
	F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex			спринцовка	
IRE - Ирландия	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
IRE - Ирландия	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
IT - Италия	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
IT - Италия	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
LU - Люксембург	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Белгия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
LU - Люксембург	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Белгия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
NL - Холандия	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
NL - Холандия	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена	Интравенозна употреба

<u>Държава членка</u>	<u>Титуляр на разрешителното за пускане на пазара</u>	<u>Измислено (дадено) име</u>	<u>Концентрация</u>	<u>Фармацевтична форма</u>	<u>Начин на приемане</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp			спринцовка	
NO - Норвегия	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
NO - Норвегия	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
PT - Португалия	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
SV - Швеция	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
SV - Швеция	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Германия	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба
UK – Обединено кралство	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор	Интравенозна употреба
UK – Обединено кралство	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка	Интравенозна употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ В КРАТКАТА
ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕМЕА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА GADOBUTROL

1. Въведение и история

Gadovist съдържа gadobutrol, неутрален макроциклически гадолинов комплекс с усилващи контраста свойства, който се използва за изобразяване с магнитен резонанс (ИМР). ИМР е широко използван метод за оценка и установяване на дифузни чернодробни заболявания, както и за допълнително уточняване на фокално чернодробно заболяване. Базираните на Gd контрастни агенти често се прилагат при динамичния чернодробен ИМР с усилен контраст и могат да подобрят установяването и класификацията на фокални чернодробни лезии.

При бъбречни патологии методът на ИМР придобива все по-голямо значение, особено в комбинация с контрастен агент, който дава възможност за оценка на различните състояния на ренална перфузия. След интравенозна болус инжекция на Gadovist с ИМР може да се получи важна информация за хипер- или хипоперфузията на органа и лезиите, което дава възможност за по-добро разграничаване на патологичните процеси и характеризиране на бъбречната маса, както и за определяне на фазата, в която се намират бъбречните неоплазми.

Gadovist се състои от неспецифични, извънклетъчни гадолинови хелати с ниско молекулно тегло и е с рецептура, представляваща 1.0 mmol гадолин/ml и осмоларитет от 1603 mosmol/kg H₂O при 37°C. Gadovist бе първият парамагнитен контрастен агент, разработен в 1.0 моларен разтвор, като по този начин се изисква по-малък обем на прилагане в по-висока дозировка.

Gadovist 1.0 mmol/ml (INN gadobutrol) бе одобрен за целите на **“Усилване на контраста при черепни и гръбначни изследвания с изобразяване с магнитен резонанс”** (ИМР) в Германия през януари 2000 г. и след това през юни 2000 г. в ЕС и Норвегия по силата на процедурата за взаимно признаване. През ноември 2003 г. беше добавено едно допълнение към етикета относно показанието **“Ангиография с магнитен резонанс с усилен контраст”** (АМР -УК).

2. Процедура на препращане към друга инстанция

През юни 2005 г. започна процедура за взаимно признаване (ПВП) с Германия като РДЧ за промяна Тип II, за да се добави показанието **“ИМР с усилен контраст за други части на тялото: ч. дроб, бъбреци”** и следната дозировка и начин на приемане: **“УК-ИМР за други части на тялото: Препоръчаната доза за възрастни пациенти е 0.1 mmol на килограм телесно тегло (mmol/kg телесно тегло). Това е равно на 0.1 ml/kg телесно тегло от 1.0 М разтвор”**.

ПВП приключи на 221-ия ден от своето начало - на 09.05.2006 г. - с одобрение на предложената индикация и включване на резултатите от проучванията с магнитен резонанс на ч. дроб и бъбреци в Раздел 5.1.

След одобряването Испания повдигна принципно възражение, свързано с формулировката на индикацията, тъй като Испания считаше, че одобрената индикация не отразява нито проучената популация пациенти в двете пилотни проучвания, които бяха представени заради промяната в Gadovist, нито клиничния контекст, за който Gadovist бе доказал, че притежава същата диагностична прецизност като своята контрола.

След финализиране на процедурата испанската Агенция по лекарствата и продуктите за здравеопазването даде ход на процедура за отнасяне на проблема за арбитраж по силата на член 36.1 от Директива 2001/83/ЕС към Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Като взе предвид основанията за отнасянето на проблема за арбитраж, на своето пленарно заседание през май 2006 г. CHMP изиска от ТРПП да реши проблема с принципното възражение, свързано със здравеопазването, и прие Списък с въпроси. ТРПП бе помолен да отговори на следните въпроси:

- 1) Настоящото показание не отразява нито проучената популация пациенти при двете пилотни проучвания, представени за целите на тази промяна в Gadovist, нито клиничния контекст, за който Gadovist е доказал, че притежава същата диагностична прецизност като своята

контрола. Тъй като в двете пилотни проучвания бяха включени само тези пациенти, за които имаше силно съмнение или данни за фокално заболяване на ч. дроб или бъбреците, получени с други диагностични тестове или чрез хистопатологични изследвания, одобреното показание трябваше задължително да отразява проучената популация пациенти, а не само данни от най-общ характер за всеки пациент, който е преминал през ИМР с усилен контраст на ч. дроб и бъбреци. Освен това формулировката на показанието трябва също да отразява клиничния контекст, за който Gadovist е доказал, че притежава същата диагностична прецизност като своята контрола, т. е. правилно да локализира поне една малигнена лезия на ч. дроб или бъбреците при отделен пациент, като се използват пре- и постконтрастни ИМР образи.

“Изобразяване с магнитен резонанс (МР) с усилен контраст при пациенти, за които има силно съмнение или данни за фокално заболяване на ч. дроб или бъбреците, получено чрез други диагностични тестове или хистопатологични изследвания, за да се локализируют добре малигненните лезии на ч. дроб или бъбреците.”

- 2) Исканото показание не може да бъде одобрено за пациенти на възраст под 18 години, тъй като в представените пилотни проучвания няма налични данни за ефикасността и безопасността на употребата на Gadovist при ИМР с усилен контраст при тази популация. ТРПП трябва задължително да включи в раздел 4.2 следното изречение:

“ Не се препоръчва употребата на Gadovist при популация под 18 години, поради липсата на данни за ефикасност и безопасност.”

- 3) ТРПП бе помолен да представи информация за клиничната полза от този продукт за исканата индикация (директно или индиректно) в съответствие с точките, които трябва да се вземат предвид при оценката на диагностичните агенти (CPMP/EWP/1119/98). Едно от изискванията даден диагностичен агент да бъде разрешен за употреба е той да докаже съответна степен на влияние върху диагностичното мислене в клиничния контекст, в който ще се използва тестът, освен ако такова влияние не се докаже индиректно или чрез предходни научни данни. Не е несъмнено очевидно, че прецизната клинична информация сама по себе си е полезна, така че заявлението за разрешение за пускане на пазара трябва да съдържа потвърждение, че информацията е клинично полезна, чрез директна оценка на този аспект в представените клинични проучвания или чрез представяне на данни от предходни проучвания в публикуваната научна литература по въпроса.

3. Дискусия

ТРПП представи на СНМР своя отговор на Списъка с въпроси на 29 септември 2006 г. В своя отговор ТРПП признава във връзка с Въпрос 1) че изследваната популация пациенти при пилотните проучвания има някои ограничения в сравнение с цялата очаквана популация от пациенти, която преминава УК-ИМР, но тези ограничения са резултат от методологичните изисквания да се демонстрира адекватно диагностичната ефикасност на усиленият с Gadovist ИМР при пилотните проучвания. Във връзка с Въпрос 2) ТРПП признава, че Gadovist не е бил адекватно проучен относно които и да било от неговите одобрени показания (включително новото показание „усилен с контраст ИМР на ч. дроб и бъбреци“) при пациенти на възраст под 18 години.

След като разгледа отговора, представен от ТРПП и оценен от докладчиците, на 16 ноември 2006 г. СНМР прие Искане за допълнителна информация, в което ТРПП бе помолен да даде допълнителна информация относно клиничната полза и да коментира предложената формулировка, отнасяща се до Показанието в 4.1. и Дозировката в 4.2 от КХП.

В отговора си ТРПП засегна въпроса за клиничната полза, като сравни усилен с Gadovist ИМР и усилен с Magnevist ИМР и подчерта диагностичната ефикасност на Gadovist. Освен това ТРПП прие предложената от СНМР формулировка, както следва:

Раздел 4.1 (Показание):

“ИМР с усилен контраст на ч. дроб и бъбреци при пациенти, при които има силно съмнение или данни за фокални лезии, с цел да се определят тези лезии като доброкачествени или злокачествени”.

Раздел 4.2 (Дозировка):

“Не се препоръчва употребата на Gadovist при популация под 18 години, поради липсата на данни за ефикасност и безопасност.”

4. Заключение

Тъй като въпросът за клиничната полза бе решен задоволително и ТРПП прие предложената формулировка, СНМР е на мнение, че представените данни дават възможност да се направи изводът, че на основата на пилотните клинични проучвания, сравняващи усилен с Gadovist ИМР и усилен с Magnevist ИМР, диагностичната ефикасност на Gadovist за целите на определянето на фокални чернодробни или бъбречни лезии като доброкачествени или злокачествени, както и клиничната безопасност на Gadovist, е добре установена.

ТРПП ревизира обобщението на характеристиките на продукта в раздели 4.1 и 4.2. в съответствие с искането на СНМР.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ В КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Като взе предвид, че

- Комитетът разглежда отнасянето към друга инстанция съгласно член 36(1) от Директива 2001/83/ЕС с приетите изменения за Gadovist и свързаните наименования, описани подробно в Приложение I;
- СНМР препоръча за Gadovist да се даде следното допълнително показание: ***“ИМР с усилен контраст на ч. дроб и бъбреци при пациенти със силно съмнение или данни за фокални лезии, за да се определят тези лезии като доброкачествени или злокачествени.”***

СНМР препоръча промяна (разширяване на показанията) в Разрешението за пускане на пазара в съответствие с Кратката характеристика на продукта, представена в Приложение III, за Gadovist и свързаните наименования (вж. Приложение I).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА,
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа 604,72 mg гадобутрол (*gadobutrol*) (съответстващ на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Физико-химични свойства:

Осмоалитет при 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Вискозитет при 37°C: 4,96 mPa s

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистра, безцветна до бледо жълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

Контрастно усилване при образно изследване с магнитен резонанс (MRI) на черепа и гръбначния стълб.

Контрастно усилване при MRI на черния дроб или бъбреците при пациенти, при които има съмнение за или белези на огнищни лезии, за разграничаване между бенигнени и малигнени лезии.

Контрастно усилване при магнитна резонансна ангиография (CE-MRI).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Gadovist трябва да се прилага само от лекари с опит в клиничното приложение на MRI.

- **Обща информация**

Необходимата доза се прилага интравенозно като болус инжекция. Контрастно усиленото MRI изследване 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-MRI по време на първата артериална фаза, а за показания, свързани с ЦНС - в рамките на около 15 минути след инжектиране на Gadovist (времето зависи от типа на лезията/тъканта). Тъканното усилване обикновено е с продължителност до 45 минути след инжектирането на Gadovist.

Скенирането при напрегнатост 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-голямата част от нежеланите реакции се проявяват в този интервал от време.

- Дозиране:
- Възрастни

Показания, свързани с ЦНС:

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесна маса (mmol/kg TM). Това съответства на 0,1 ml/kg TM от 1,0 M разтвор.

Ако въпреки липсата на ясна MRI 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 до 0,2 mmol/kg TM в рамките на 30 минути след първата инжекция.

CE-MRI на черен дроб и бъбреци:

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесна маса (mmol/kg TM). Това съответства на 0,1 ml/kg TM от 1,0 M разтвор.

CE-MRA:

За изследване на 1 зрително поле (ЗП): 7,5 ml при телесна маса под 75 kg; 10 ml при телесна маса равна на или надвишаваща 75 kg (съответства на 0,1-0,15 mmol/kg TM).

За изследване на повече от 1 зрително поле (ЗП): 15 ml при телесна маса под 75 kg; 20 ml при телесна маса равна на или надвишаваща 75 kg (съответства на 0,2-0,3 mmol/kg TM).

- Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Gadovist при популация под 18 години, поради липсата на данни за ефикасност и безопасност. .

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Gadovist не трябва да се използва при пациенти с некоригирана хипокалиемия. При пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания Gadovist трябва да се прилага само след внимателна преценка на рисковете и ползите, поради наличието на ограничени данни към настоящия момент.

Gadovist трябва да се прилага особено внимателно при пациенти:

- с доказан вроден синдром на удължен QT-интервал или с фамилна анамнеза за синдром на удължен QT-интервал
- с анамнеза за аритмии след прием на лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполяризация
- които в момента приемат лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполяризация напр. антиаритмични средства от Клас III (напр. амиодарон, соталол).

Не може да бъде изключена вероятността, при отделни пациенти Gadovist да причини аритмии тип torsade de pointes (вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Понеже, при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция контрастното вещество се елиминира за по-дълго време, при тях е необходима внимателна преценка на ползите и рисковете. При особено тежки случаи се препоръчва отстраняване на Gadovist от организма посредством екстракорпорална хемодиализа: за отстраняване на препарата от организма са необходими поне 3 диализни сеанса в рамките на 5 дни след инжектирането.

При клиничните проучвания, върху ограничен брой пациенти, не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция. Данните са прекалено ограничени, за да позволят изключването на нефротоксичен ефект или евентуално утежняване на бъбречното увреждане.

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

След прилагане на Gadovist са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, подобно на съобщаваните за други контрастни вещества, които съдържат гадолиний. За да може в случай на подобна спешност да се реагира незабавно е необходимо наличието на лекарствени продукти и апаратура (напр. ендотрахеална тръба и респиратор).

При пациенти с алергична предиспозиция, решението за прилагане на Gadovist трябва да се вземе след особено внимателна преценка на съотношението риск/полза. В редки случаи са наблюдавани късни анафилактични реакции (след часове до дни).

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на гадобутрол при бременни жени. Проучванията при животни показват, че само многократното приложение на гадобутрол в токсични за майката дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика) води до забавяне на ембрионалното развитие и смърт на ембриона, но не води до тератогенност. Потенциалният риск от единично приложение при хора не е известен.

Gadovist не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

До момента няма проучвания за преминаването на Gadovist в кърмата при хора.

При животни малки количества гадобутрол преминават в млякото (под 0,01 % от приложената доза). Кърменето трябва да се преустанови за поне 24 часа след прилагането на гадобутрол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са “редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)” до “нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)”.

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

	Нежелани реакции по данни от клинични проучвания (опит с общо над 2 900 пациента)		Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговата фаза – спонтанни съобщения
Системо-органен клас	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест, Тахикардия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване, Парестезии, Дисгезия	Паросмия	Загуба на съзнание, Конвулсии
Нарушения на очите			Конюнктивит, Оток на клепачите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Спиране на дихателната дейност, Бронхоспазъм, Цианоза, Оток в областта на орофаринкса, Кашлица, Кихане
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Обрив	Оток на лицето, Хиперхидроза, Сърбеж, Еритем
Съдови нарушения	Вазодилатация	Хипотония	Циркулаторен колапс, Зачервяване на лицето
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, Реакции на мястото на инжектиране		Чувство за горещина, Общо неразположение
Нарушения на имунната система		Анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок

Допълнителна информация за безопасността:

Има нечести съобщения за краткотрайни леки до умерени усещания за студ, затопляне или болка на мястото на инжектиране при венепункция или инжектиране на контрастни средства.

Параваскуларното инжектиране на Gadovist може да причини болка в тъканта с продължителност до няколко минути.

Има нечести съобщения за реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, обрив, вазодилатация), които най-често са били леки до умерени по тежест. В редки случаи могат да се развият анафилактоидни реакции, достигащи дори до шок. Рядко са били наблюдавани късни (след часове до дни) анафилактоидни реакции (вижте точка 4.4).

Реакциите на свръхчувствителност се срещат по-често при пациентите с алергична предиспозиция в сравнение с останалите пациенти.

4.9 Предозиране

Максималната, изследвана при хора, единична дневна доза е 1,5 mmol гадобутрол/kg телесна маса. До момента не са наблюдавани белези на интоксикация от предозиране в рамките на клинично приложение.

Поради потенциалните ефекти на Gadovist върху сърдечната реполяризация, в случаи на предозиране са възможни нарушения на сърдечния ритъм. Като предпазни мерки се препоръчват мониториране на сърдечната функция (вкл. ЕКГ) и на бъбречната функция.

При предозиране Gadovist може да се отстрани от организма посредством екстракорпорална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: V08C A09

Парамагнитно контрастно средство

Ефектът на контрастно усилване се дължи на гадобутрол – нейонният комплекс, състоящ се от гадолиний(III) и макроцикличния лиганд дихидрокси-хидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триоетна киселина (бутрол).

В клинични дози гадобутрол води до скъсяване на релаксационното време на протоните на водата в тъканите. При 0,47 T (20 MHz), pH 7 и 40°C парамагнитният ефект (релаксативност), определен от въздействието върху релаксационното време на спин-кристалната решетка (T1), е около 3,6 l mmol⁻¹ sec⁻¹ и спин-спин релаксационното време (T2) е около 4 l mmol⁻¹ sec⁻¹. В интервала 0,47 до 2,0 Tesla, релаксативността показва само лека зависимост от напрегнатостта на магнитното поле.

Гадобутрол не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и така не се натрупва в здравата мозъчна тъкан или в лезии с интактна кръвно-мозъчна бариера. При високи локални тъканни концентрации на гадобутрол T2 ефектът се изразява в намаляване интензитета на сигнала.

При едно основно проучване от фаза III при чернодробна патология, средната чувствителност при комбиниран MRI преди и след приложение на контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, 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 диференцирането на малигнени и бенигнени бъбречни лезии. Средната специфичност при анализа по пациенти е била 52 %, а при анализа по лезии – 82 %.

Увеличението на чувствителността при комбиниран MRI, преди и след приложение на контраст, в сравнение с MRI преди контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, 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 MRI, преди и след приложение на контраст, в сравнение с MRI 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 усреднени стойности при слепи за изследващия скенерист проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, гадобутрол се разпределя бързо в екстрацелуларния обем. Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо ниско.

При хора фармакокинетиката на гадобутрол е пропорционална на дозата. В дози до 0,4 mmol гадобутрол/kg телесна маса, плазменото ниво спада след ранната фаза на разпределение със среден терминален полуживот от 1,8 часа (1,3 – 2,1 часа), което отговаря на бъбречната скорост на елиминиране. При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg ТМ 2 минути след инжектирането в плазмата се измерва средно 0,59 mmol гадобутрол/l, а 60 минути след инжектирането - 0,3 mmol гадобутрол/l. В рамките на 2 часа над 50 % от приложената доза се елиминира с урината, а след 12 часа – повече от 90 % (или 92 %). При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg ТМ средно $100,3 \pm 2,6$ % 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 елиминират с фекалиите. В плазмата и в урината не се установяват метаболити.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Многократното прилагане при токсикологични проучвания върху репродуктивните възможности, води до забавяне на ембрионалното развитие при плъхове и увеличаване на ембрионалния леталитет при маймуни и зайци, само при прилагане на токсични за майката дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика). Не е известно дали при единична доза също може да има подобни ефекти.

Ефектите върху сърдечно-съдовата система, които се наблюдават при животни (кучета) при нива на експозиция сходни с (0,25 mmol/kg) и по-високи (1,25 mmol/kg) от максималните клинични нива на експозиция, са били дозозависимо транзиторно покачване на артериалното налягане (5 % и 10 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор) и на контрактилитета на миокарда (5 % и 16 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор).

Фармакологичните проучвания за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система, както и клиничните проучвания от фаза I показват белези за евентуален блокиращ ефект на Gadovist върху калиевите канали в сърцето и повлияване на сърдечната реполаризация при прилагане в дози 3 до 8 пъти по-високи от тези, които обикновено се прилагат на пациенти. Поради това не може да бъде изключена вероятността, при отделни пациенти, Gadovist да причини аритмии тип torsade de pointes.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев калкобутрол
Трометамол
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

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

Срок на годност на лекарствения продукт в търговската опаковка:

3 години

Срок на годност след отваряне на опаковката:

Остатъците от инжекционния разтвор, неизползвани при дадено изследване, трябва да бъдат изхвърлени. Разтворът има химическа и физическа стабилност за приложение 24 часа при стайна температура. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, стабилността за приложение и условията преди приложение са отговорност на прилагания продукта и обикновено не надвишават 24 часа при 2 до 8°C, освен ако отварянето не е станало при контролирани и валидирани асептични условия.

При използване на бутилките от 65 ml важи следното:

При отваряне на бутилките с инфузионен разтвор при асептични условия Gadovist остава стабилен за поне 8 часа при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

Специалните условия на съхранение след отварянето на стерилния продукт са описани в точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Един флакон (стъкло тип I) със запушалка (хлорбутилов еластомер) и алуминиева обкатка, лакирана отвътре и отвън, съдържащ 7,5 ml, 15 ml или 30 ml инжекционен разтвор.

Една бутилка за инфузии (стъкло тип II) със запушалка (хлорбутилов еластомер) и алуминиева обкатка, лакирана отвътре и отвън, съдържаща 65 ml инжекционен разтвор.

Опаковки от:

1 и 10 флакона

1 и 10 бутилки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт трябва да се провери визуално преди употреба.

Gadovist не трябва да се използва, ако има значима промяна в цвета, ако има видими частици или ако опаковката е повредена.

Gadovist трябва да се изтегли от флакона в спринцовката непосредствено преди употреба. Остатъците от контрастното вещество, неизползвани при дадено изследване, трябва да бъдат изхвърлени.

При използване на инфузионните бутилки от 65 ml допълнително важи следното:

Прилагането на контрастното вещество трябва да става чрез автоматичен инжектор. Проводът от инжектор към пациента (провод за пациента) трябва да се сменя след всяко изследване.

Остатъците от контрастното вещество в бутилката, свързващите проводи и във всички части за еднократна употреба на инжекторна система, трябва да се изхвърлят в рамките на 8 часа. Също така, трябва стриктно да се спазват всички допълнителни инструкции на производителя на съответното оборудване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

Дата на първо разрешаване: [Да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно подновяване: 24.01.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа 604,72 mg гадобутрол (gadobutrol) (съответстващ на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

Физико-химични свойства:

Осмоалитет при 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Вискозитет при 37°C: 4,96 mPa s

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Бистра, безцветна до бледожълта течност.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

4.1 Терапевтични показания

Контрастно усилване при образно изследване с магнитен резонанс (MRI) на черепа и гръбначния стълб.

Контрастно усилване при MRI на черния дроб или бъбреците при пациенти, при които има съмнение за или белези на ограничени лезии, за разграничаване между бенигнени и малигнени лезии.

Контрастно усилване при ядрено магнитно резонансна ангиография (CE-MRI).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Gadovist трябва да се прилага само от лекари с опит в клиничното използване на MRI.

- **Обща информация**

Необходимата доза се прилага интравенозно като болусна инжекция. Контрастно усиленото MRI изследване 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 първия артериален поток, а за ЦНС - в рамките на около 15 минути след инжектиране на Gadovist (времето зависи от типа на лезията/тъканта). Тъканното усилване е с продължителност до 45 минути след инжектирането на Gadovist.

Скенирането при напрегнатост 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.

- Дозиране
- Възрастни

Показания свързани с ЦНС:

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесна маса (mmol/kg TM). Това съответства на 0,1 ml/kg TM от 1,0 M разтвор.

Ако въпреки липсата на ясна MRI 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 mmol/kg TM до 30 минути след първата инжекция.

CE-MRI на черен дроб и бъбреци:

Препоръчителната доза за възрастни е 0,1 mmol на килограм телесна маса (mmol/kg TM). Това съответства на 0,1 ml/kg TM от 1,0 M разтвор.

CA-MRA:

За 1 зрително поле (ЗП): 7,5 ml при телесна маса под 75 kg; 10 ml при телесна маса 75 kg и по-висока (съответства на 0,1-0,15 mmol/kg TM).

За повече от 1 зрително поле (ЗП): 15 ml при телесна маса под 75 kg; 20 ml при телесна маса 75 kg и по-висока (съответства на 0,2-0,3 mmol/kg TM).

- Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Gadovist при популация под 18 години поради липсата на данни за ефикасност и безопасност..

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Gadovist не трябва да се използва при пациенти с некоригирана хипокалиемия. При пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания Gadovist трябва да се прилага само след внимателна преценка на рисковете и ползите, поради наличието само на ограничени данни към настоящия момент.

Gadovist трябва да се прилага особено внимателно при пациенти

- с доказан вроден синдром на удължения QT-интервал или с фамилна анамнеза за синдром на удължения QT-интервал
- с анамнеза за аритмии след прием на лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполяризация
- които в момента приемат лекарствени продукти, удължаващи сърдечната реполяризация напр. антиаритмични средства от Клас III (напр. амиодарон, соталол).

Не може да бъде изключена вероятността при отделни пациенти Gadovist да причини аритмии тип torsade de pointes (вижте точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Понеже при пациенти с тежки увреждания на бъбречната функция контрастното вещество се елиминира за по-дълго време, при тях трябва внимателна преценка на ползите и рисковете. При особено тежки случаи се препоръчва отстраняване на Gadovist от организма посредством екстракорпорална хемодиализа. за отстраняване на препарата от организма са необходими поне 3 диализни сеанса в рамките на 5 дни след инжектирането.

При клиничните проучвания върху ограничен брой пациенти не е наблюдавано увреждане на бъбречната функция. Данните са прекалено ограничени, за да позволят изключването на евентуален нефротоксичен ефект или евентуално утежняване на бъбречното увреждане .

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

След прилагане на Gadovist са наблюдавани реакции на свръхчувствителност, подобно на съобщаваните за други контрастни вещества, които съдържат гадолиний. За да може в случай на подобна спешност да се реагира незабавно е необходимо наличието на лекарствени продукти и апаратура (напр. ендотрахеална тръба и респиратор).

При пациенти с алергична предиспозиция решението за прилагане на Gadovist трябва да се вземе след особено внимателна преценка на съотношението риск/полза. В редки случаи са наблюдавани късни анафилактични реакции (след часове до дни).

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

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на гадобутрол при бременни жени. Проучванията при животни показват, че само многократното приложение на гадобутрол в матернотоксични дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика) води до забавяне на ембрионалното развитие и смърт на ембриона, но не води до тератогенност. Потенциалният риск от единично приложение при хора не е известен.

Gadovist не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

До момента няма проучвания за преминаването на Gadovist в кърмата при хора.

При животни малки количества гадобутрол преминават в млякото (>0,01 % от приложената доза). Кърменето трябва да се преустанови за поне 24 часа след прилагането на гадобутрол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са “редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)” до “нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)”.

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

	Нежелани реакции по данни от клинични проучвания (общо над 2 900 пациента)	Допълнителни нежелани реакции от постмаркетинговата фаза – спонтанни съобщения
--	---	---

Системо- органен клас	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)
Сърдечни нарушения			Сърдечен арест, Тахикардия
Нарушения на нервната система	Главоболие, Замайване, Парестезии, Дисгезия	Паросмия	Загуба на съзнание, Конвулсии
Нарушения на очите			Конюнктивит, Оток на клепачите
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Диспнея	Респираторен арест, Бронхоспазъм, Цианоза, Оток в областта на орофаринкса, Кашлица, Кихане
Стомашно- чревни нарушения	Гадене	Повръщане	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, Обрив	Оток на лицето, Хиперхидроза, Сърбеж, Еритем
Съдови нарушения	Вазодилатация	Хипотония	Циркулаторен колапс, Зачервяване на лицето
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на инжектиране, Реакции на мястото на инжектиране		Чувство за горещина, Общо неразположение.
Нарушения на имунната система		Анафилактоидна реакция	Анафилактичен шок

Допълнителна информация за безопасността:

Има нечести съобщения за краткотрайни леки до умерени усещания за студено, затопляне или болка на мястото на инжектиране при венепункция или инжектиране на контрастни средства.

Параваскуларното инжектиране на Gadovist около кръвоносен съд може да причини болка с продължителност до няколко минути.

Има нечести съобщения за реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, обрив, вазодилатация) най-често леки до умерени. В редки случаи могат да се развият анафилактоидни реакции, достигащи дори до шок. Късните анафилактоидни реакции (след часове до дни) се наблюдават рядко (вижте точка 4.4).

Реакциите на свръхчувствителност се срещат по-често при пациентите с алергична предиспозиция в сравнение с останалите пациенти.

4.9 Предозиране

Максималната единична дневна доза, пробирана при хора, е 1,5 mmol гадобутрол/kg телесна маса. До момента не са наблюдавани белези на интоксикация от предозиране в рамките на клинично приложение.

Поради потенциалните ефекти на Gadovist върху сърдечната реполяризация в случаи на предозиране са възможни нарушения на сърдечния ритъм. Като предпазни мерки се препоръчват мониториране на сърдечната функция (вкл. ЕКГ) и на бъбречната функция.

При предозиране Gadovist може да се отстрани от организма посредством екстракорпорална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: V08C A09

Парамагнитно контрастно средство.

Засилващият контраста ефект се дължи на гадобутрол – нейонен комплекс от гадолиний(III) и макроцикличния лиганд дихидрокси-хидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триацетна киселина (dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecane-triacetic acid - butrol).

В клинични дози приложение гадобутрол води до скъсяване на релаксационното време на протоните на водата в тъканите. При 0,47 T (20 MHz), pH 7 и 40°C парамагнитния ефект (релаксативност), определен от въздействието върху лонгитудиналното релаксационно време на спин кристалната решетка (T1) – е около 3,6 l mmol⁻¹ sec⁻¹ и спи-спин релаксационното време (T2) е около 4 l mmol⁻¹ sec⁻¹. В интервала 0,47 до 2,0 Tesla, релаксативността показва само лека зависимост от напрегнатостта на магнитното поле.

Гадобутрол не преминава през интактната кръвно-мозъчна бариера и така не се натрупва в здравата мозъчна тъкан или в лезии с интактна кръвно-мозъчна бариера. При високи локални тъканни концентрации на гадобутрол T2 ефектът се изразява в намаляване интензитета на сигнала.

При едно основно проучване от фаза III при чернодробна патология средната чувствителност при комбиниран MRI преди и след приложение на контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, 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 лезии. Средната специфичност при анализа по пациенти е била 52 %, а при анализа по лезии – 82 %.

Увеличението на чувствителността при комбиниран MRI преди и след приложение на контраст в сравнение с MRI преди контраст при пациенти, на които е приложен Gadovist, 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 MRI преди и след приложение на контраст в сравнение с MRI 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 усреднени стойности при слепи за изследващия скенерист проучвания.

5.2 Фармакокинетични свойства

След интравенозно приложение, гадобутрол се разпределя бързо в екстрацелуларния обем. Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо ниско.

При хора фармакокинетиката на гадобутрол е пропорционална на дозата. В дози до 0,4 mmol гадобутрол/kg телесна маса, плазменото ниво спада след ранната фаза на разпределение със среден терминален полуживот от 1,8 часа (1,3 – 2,1 часа), което отговаря на бъбречната скорост на елиминация. При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg ТМ 2 минути след инжектирането в плазмата се измерва средно 0,59 mmol гадобутрол/l, а 60 минути след инжектирането - 0,3 mmol гадобутрол/l. В рамките на 2 часа над 50 % от приложената доза се елиминира с урината, а след 12 часа – повече от 90 % (или 92 %). При доза 0,1 mmol гадобутрол/kg ТМ средно $100,3 \pm 2,6$ % от дозата се екскретират в рамките на 72 часа след прилагане. При здрави индивиди бъбречният клирънс на гадобутрол е 1,1 до $1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 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. В плазмата и в урината не се установяват метаболити.

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 прилагане при токсикологични проучвания върху репродуктивните възможности води до забавяне на ембрионалното развитие при плъхове и увеличаване на ембрионалния леталитет при маймуни и зайци само при прилагане на матернотоксични дози (8 до 17 пъти над тези, използвани за диагностика). Не е известно дали при единична доза може да има подобни ефекти.

Ефектите върху сърдечно-съдовата система, които се наблюдават при животни (кучета) при нива на експозиция сходни с (0,25 mmol/kg) и по-високи (1,25 mmol/kg) от максималните клинични нива на експозиция, са били дозозависимо транзитorno покачване на артериалното налягане (5 % и 10 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор) и на контрактилитета на миокарда (5 % и 16 % над стойностите на контролната група, при която е прилаган физиологичен разтвор).

Фармакологичните проучвания за безопасността по отношение на сърдечно-съдовата система, както и клиничните проучвания от фаза I показват белези за евентуален блокиращ ефект на Gadovist върху калиевите канали в сърцето и повлияване на сърдечната реполяризация при прилагане в дози 3 до 8 пъти по-високи от тези, които обикновено се прилагат на пациенти. Поради това не може да бъде изключена вероятността при отделни пациенти Gadovist да причини аритмии по тип torsade de pointes

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев калкобутрол
Трометамола
Хлороводородна киселина
Вода за инжекции

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

Срок на годност на лекарствения продукт в търговската опаковка:
3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Една предварително напълнена спринцовка от 10 ml (стъкло тип I) с бутало (хлорбутилов еластомер) и капачка за връхчето (хлорбутилов еластомер) съдържаща 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) съдържаща 15 ml инжекционен разтвор.

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

Опаковки от:

1 и 5 предварително напълнени спринцовки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт трябва да се провери визуално преди употреба.

Gadovist не трябва да се използва ако има значима промяна в цвета, ако има видими частици или ако опаковката е повредена.

Gadovist трябва да се приготвя само непосредствено преди употребата му. Неизползваният при дадено изследване Gadovist трябва да бъде изхвърлен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

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

Дата на първо разрешаване: [Да се попълни съгласно националните изисквания]

Дата на последно подновяване: 24.01.2005

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия / Вторична опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор
Gadobutrol

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 ml съдържа 604,72 mg гадобутрол (съответстващ на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев калкобутрол, трометамол, хлороводородна киселина, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 x 7,5 ml

1 x 15 ml

1 x 30 ml

1 x 65 ml

10 x 7,5 ml

10 x 15 ml

10 x 30 ml

10 x 65 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ГГГГ}

[7,5 ml / 15 ml / 30 ml:]

Използвайте незабавно в рамките на 24 часа след първото отваряне (да се съхранява при температура 2 – 8°C).

[65 ml:]

Използвайте незабавно в рамките на 24 часа след първото отваряне (ако се съхранява при температура 2 – 8°C) или в рамките на 8 часа (ако се съхранява при стайна температура)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия / Вторична опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки
Gadobutrol

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

1 ml съдържа 604,72 mg гадобутрол (съответстващ на 1,0 mmol гадобутрол, съдържащ 157,25 mg гадолиний).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев калкобутрол, трометамол, хлороводородна киселина, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 x 5 ml

1 x 7,5 ml

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

5 x 5 ml

5 x 7,5 ml

5 x 10 ml

5 x 15 ml

5 x 20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ММ/ТТТТ}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон 7,5 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор

Gadobutrol

Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ММ/ГГГГ}

Използвайте незабавно в рамките на 24 часа след първото отваряне (да се съхранява при температура 2 – 8°C).

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

7,5 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Предварително напълнени спринцовки (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Gadovist 1,0 mmol/ml инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки
Gadobutrol
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP {ММ/ГГГГ}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден № {номер}

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. ДРУГО

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Gadovist 1,0 mmol/ml, инжекционен разтвор

Gadobutrol (Гадобутрол)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или лицето, което Ви прилага Gadovist (рентгеновия лаборант) или персонала на болничния/ ЯМР център.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

В тази листовка:

1. Какво представлява GADOVIST и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен GADOVIST
3. Как да използвате GADOVIST
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на GADOVIST
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА GADOVIST И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Gadovist представлява контрастно вещество за използване при изследвания с магнитен резонанс (ЯМР) на мозъка, гръбначния стълб, кръвоносните съдове, черния дроб и бъбреците.

ЯМР представлява диагностична медицинска образна методика, базираща се на поведението на молекулите на водата в нормалните и увредените тъкани. Тя се осъществява чрез сложна система от магнити и радиовълни. Измерените параметри се записват от компютър и се превръщат от него в изображения.

Предоставя се като интравенозен инжекционен разтвор. Този лекарствен продукт се използва само за диагностика.

2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН GADOVIST

Не използвайте GADOVIST

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към гадобутрол или към някоя от останалите съставки на Gadovist (вижте “Какво съдържа Gadovist”)

Обърнете специално внимание при лечението с GADOVIST:

- ако имате или в миналото сте имали алергия (напр. сenna хрема, уртикария) или астма
- ако в миналото сте имали реакция срещу контрастни вещества
- ако бъбречната Ви функция е влошена
- ако страдате от сериозно заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- ако имате ниско ниво на калий
- ако Вие или някой Ваш роднина някога е имал проблеми със сърдечния ритъм (синдром на удължен QT-интервал)
- ако при прием на някакви лекарства е настъпила промяна в ритъма или честотата на пулса Ви
- ако получавате припадъци/гърчове поради други заболявания на нервната система

Ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Gadovist. Вашият лекар ще реши дали провеждането на заплануваното изследване е възможно или не.

- След употреба на Gadovist могат да се проявят реакции, подобни на алергични. Възможно е тези реакции да са тежки. Наблюдавани са късни реакции (след часове или дни) (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечен пейсмейкър или някакви други съдържащи желязо имплантати или клипсове в тялото.
- Не се препоръчва прилагането на Gadovist, ако сте на възраст под 18 години.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това важи особено за:

- лекарства, които променят ритъма или честотата на пулса.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или има вероятност да сте бременна, понеже Gadovist не бива да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Информирайте Вашия лекар, ако в момента кърмите или възнамерявате да кърмите. Кърменето трябва да се преустанови за поне 24 часа след прилагането на Gadovist.

Важна информация относно някои от съставките на Gadovist

Този лекарствен продукт съдържа 1 mmol натрий (23 mg) във всяка доза (отнесено към средното количество, което се прилага на човек с телесна маса 70 kg), т.е. почти “несъдържащ натрий”.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ GADOVIST

Gadovist се инжектира от лекар през тънка игла във вена. Gadovist ще Ви бъде приложен непосредствено преди изследването с ЯМР.

Ще останете под наблюдение поне 30 минути след инжектирането.

Точната доза Gadovist, която е необходима за Вас, зависи от телесната Ви маса и от областта, която ще бъде изследвана:

Обикновено една инжекция с 0,1 милилитра Gadovist на килограм телесна маса е достатъчна (това означава, че дозата за 70-килограмов пациент е 7 милилитра). Максималната доза, която може да бъде приложена, е общо 0,3 милилитра Gadovist на килограм телесна маса.

Допълнителна информация относно прилагането и работата с Gadovist е дадена в края на листовката.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза GADOVIST

Предозиране е малко вероятно. Ако все пак се случи, лекарят ще лекува всички настъпили като следствие симптоми. В някои случаи той ще провери и дали сърцето и бъбреците Ви функционират нормално.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Gadovist може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-долу са изброени възможните нежелани реакции подредени по честота, като са класирани в следните групи:

Нечести: има вероятност между 1 и 10 на всеки 1 000 пациента да ги получат.

Редки: има вероятност между 1 и 10 на всеки 10 000 пациента да ги получат.

Нежелани реакции, които са наблюдавани в рамките на клинични проучвания преди разрешаването за употреба на Gadovist:

Нечести	Редки
Главоболие	Промени в обонянието
Замайване	Затруднено дишане
Изтръпване и мравучкане	Повръщане
Промени във вкуса	Копривна треска (обрив като при опарване с коприва)
Гадене	Обрив по кожата
Разширяване на кръвоносни съдове	Понижено кръвно налягане
Болки на мястото на инжектиране	Подобни на алергия реакции
Реакции на мястото на инжектиране	

Нечесто по време или след инжектирането на Gadovist е наблюдавано краткотрайно леко до умерено по сила усещане за студ, затопляне или болка на мястото на инжектиране.

Ако бъде инжектиран встрани от вената, Gadovist може да причини локална болка с продължителност до няколко минути.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани след разрешаването за употреба на Gadovist:

Редки
Спиране на сърцето, Учестен пулс
Загуба на съзнание, Гърчове
Конюнктивит, Подуване (оток) на клепачите
Затруднено дишане (бронхоспазъм, оток на гърлото), Спиране на дишането, Посиняване на устните, Кашлица, Кихане
Подуване (оток) на лицето, Засилена потене, Сърбеж, Зачервяване на кожата
Примамляване, Пристъпно зачервяване на лицето
Усещане за горещина, Общо неразположение
Тежки подобни на алергия реакции (шок)

Подобно на други контрастни вещества, съдържащи гадолиний, в редки случаи могат да се появят **подобни на алергия реакции** (свръхчувствителност и анафилаксия), вкл. тежки реакции (шок), които могат да изискват незабавни медицински грижи. Първите симптоми на започваща тежка реакция могат да са лек оток по лицето, устните, езика или гърлото, кашлица, сърбеж, засилена секреция от носа, кихане и уртикария (като опарено от коприва).

Незабавно уведомете персонала на отделениято, където се провежда ЯМР, ако забележите появата на който и да е от тези симптоми или усетите затруднение в дишането.

В редки случаи са наблюдавани подобни на алергия реакции от късен тип, настъпващи часове или няколко дни след прилагане на Gadovist. Ако това Ви се случи, информирайте Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА GADOVIST

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Gadovist след срока на годност, отбелязан върху етикета (EXP/Годен до:). Сроктът на годност се отнася за последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа GADOVIST

- Активната съставка е гадобутрол 604,72 mg, съответстващ на 1 mmol/ml
- Другите съставки са натриев калкобутрол, трометамол, хлороводородна киселина и вода за инжекции

1 флакон със 7,5 ml разтвор съдържа 4 535 mg гадобутрол.

1 флакон с 15 ml разтвор съдържа 9 070 mg гадобутрол.

1 флакон с 30 ml разтвор съдържа 18 141 mg гадобутрол.

1 инфузионна бутилка с 65 ml разтвор съдържа 39 307 mg гадобутрол.

Как изглежда GADOVIST и какво съдържа опаковката

Gadovist представлява бистър, безцветен до светло жълт разтвор. Различните опаковки съдържат:

1 или 10 инжекционни флакона със 7,5, 15 или 30 ml инжекционен разтвор

1 или 10 инфузионни бутилки с 65 ml инжекционен разтвор (в инфузионни бутилки с обем 100 ml)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Производител:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Германия
Telephone: +49 30 468-1111

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните членки на ЕЕА под следните имена:

Австрия	Gadovist
Белгия	Gadovist
Дания	Gadovist

Финландия	Gadovist
Франция	Gadovist
Германия	Gadovist
Гърция	Gadovist
Ирландия	Gadovist
Италия	Gadovist
Люксембург	Gadovist
Холандия	Gadovist
Норвегия	Gadovist
Португалия	Gadovist
Испания	Gadovist
Швеция	Gadovist
Великобритания	Gadovist

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}. [Да се попълни съгласно националните изисквания]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- **Преди инжектиране**

Този лекарствен продукт представлява бистър, безцветен до светло жълт разтвор. Преди употреба трябва да се провери визуално.

Gadovist не трябва да се използва, ако има значима промяна в цвета, ако има видими частици или ако опаковката е повредена.

- **Работа с продукта**

Флакони

Gadovist трябва да се изтегли от флакона в спринцовката непосредствено преди употреба. Остатъците от контрастното вещество, неизползвани при дадено изследване, трябва да бъдат изхвърлени.

Опаковки с голям обем

При използване на инфузионните бутилки от 65 ml допълнително важи следното:

Прилагането на контрастното вещество трябва да става чрез автоматичен инжектор. Проводът от инжектора към пациента (провод за пациента) трябва да се сменя след всяко изследване.

Остатъците от контрастното вещество в бутилката, свързващите проводни и във всички части за еднократна употреба на инжекторната система трябва да се изхвърлят в рамките на 8 часа. Също така трябва стриктно да се спазват всички допълнителни инструкции на производителя на съответното оборудване.

Остатъците от контрастното вещество, неизползвани при дадено изследване, трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните разпоредби.

Допълнителна информация относно използването на Gadovist е дадена в точка 3 от листовката.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Gadovist 1,0 mmol/ml, инжекционен разтвор, предварително напълнена спринцовка

Gadobutrol (Гадобутрол)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да Ви бъде приложено това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или лицето, което Ви прилага Gadovist (рентгеновия лаборант) или персонала на болничния/ЯМР център.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

В тази листовка:

1. Какво представлява GADOVIST и за какво се използва
2. Преди да Ви бъде приложен GADOVIST
3. Как да използвате GADOVIST
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на GADOVIST
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА GADOVIST И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Gadovist представлява контрастно вещество за използване при изследвания с магнитен резонанс (ЯМР) на мозъка, гръбначния стълб, кръвоносните съдове, черния дроб и бъбреците.

ЯМР представлява диагностична медицинска образна методика, базираща се на поведението на молекулите на водата в нормалните и увредените тъкани. Тя се осъществява чрез сложна система от магнити и радиовълни. Измерените параметри се записват от компютър и се превръщат от него в изображения.

Предоставя се като интравенозен инжекционен разтвор. Този лекарствен продукт се използва само за диагностика.

2. ПРЕДИ ДА ВИ БЪДЕ ПРИЛОЖЕН GADOVIST

Не използвайте GADOVIST

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към гадобутрол или към някоя от останалите съставки на Gadovist (вижте “Какво съдържа Gadovist”)

Обърнете специално внимание при лечението с GADOVIST

- ако имате или в миналото сте имали алергия (напр. сenna хрема, уртикария) или астма
- ако в миналото сте имали реакция срещу контрастни вещества
- ако бъбречната Ви функция е влошена
- ако страдате от сериозно заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- ако имате ниско ниво на калий
- ако Вие или някой Ваш роднина някога е имал проблеми със сърдечния ритъм (синдром на удължен QT-интервал)
- ако при прием на някакви лекарства е настъпила промяна в ритъма или честотата на пулса Ви
- ако получавате припадъци/гърчове поради други заболявания на нервната система

Ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Gadovist. Вашият лекар ще реши дали провеждането на заплануваното изследване е възможно или не.

- След употреба на Gadovist могат да се проявят реакции, подобни на алергични. Възможно е тези реакции да са тежки. Наблюдавани са късни реакции (след часове или дни) (вижте точка 4 “Възможни нежелани реакции”).
- Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечен пейсмейкър или някакви други съдържащи желязо имплантати или клипсове в тялото.
- Не се препоръчва прилагането на Gadovist, ако сте на възраст под 18 години.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това важи особено за:

- лекарства, които променят ритъма или честотата на сърдечния пулс.

Бременност и кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна или има вероятност да сте бременна, понеже Gadovist не бива да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо.

Информирайте Вашия лекар, ако в момента кърмите или възнамерявате да кърмите. Кърменето трябва да се преустанови за поне 24 часа след прилагането на Gadovist.

Важна информация относно някои от съставките на GADOVIST

Този лекарствен продукт съдържа 1 mmol натрий (23 mg) във всяка доза (отнесено към средното количество, което се прилага на човек с телесна маса 70 kg), т.е. почти “несъдържащ натрий”.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ GADOVIST

Gadovist се инжектира от лекар през тънка игла във вена. Gadovist ще Ви бъде приложен непосредствено преди изследването с ЯМР.

Ще останете под наблюдение поне 30 минути след инжектирането.

Точната доза Gadovist, която е необходима за Вас, зависи от телесната Ви маса и от областта, която ще бъде изследвана:

Обикновено една инжекция с 0,1 милилитра Gadovist на килограм телесна маса е достатъчна (това означава, че дозата за 70-килограмов пациент е 7 милилитра). Максималната доза, която може да бъде приложена, е общо 0,3 милилитра Gadovist на килограм телесна маса.

Допълнителна информация относно прилагането и работата с Gadovist е дадена в края на листовката.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза GADOVIST

Предозиране е малко вероятно. Ако все пак се случи, лекарят ще лекува всички настъпили като следствие симптоми. В някои случаи той ще провери и дали сърцето и бъбреците Ви функционират нормално.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Gadovist може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-долу са изброени възможните нежелани реакции подредени по честота, като са класирани в следните групи:

Нечести: има вероятност между 1 и 10 на всеки 1 000 пациента да ги получат.

Редки: има вероятност между 1 и 10 на всеки 10 000 пациента да ги получат.

Нежелани реакции, които са наблюдавани в рамките на клинични проучвания преди разрешаването за употреба на Gadovist:

Нечести	Редки
Главоболие	Промени в обонянието
Замайване	Затруднено дишане
Изтръпване и мравучкане	Повръщане
Промени във вкуса	Копривна треска (обрив като при опарване с коприва)
Гадене	Обрив по кожата
Разширяване на кръвоносни съдове	Понижено кръвно налягане
Болки на мястото на инжектиране	Подобни на алергия реакции
Реакции на мястото на инжектиране	

Нечесто по време или след инжектирането на Gadovist е наблюдавано краткотрайно леко до умерено по сила усещане за студ, затопляне или болка на мястото на инжектиране.

Ако бъде инжектиран встрани от вената, Gadovist може да причини локална болка с продължителност до няколко минути.

Допълнителни нежелани реакции, които са наблюдавани след разрешаването за употреба на Gadovist:

Редки
Спиране на сърцето, Учестен пулс
Загуба на съзнание, Гърчове
Конюнктивит, Подуване (оток) на клепачите
Затруднено дишане (бронхоспазм, оток на гърлото), Спиране на дишането, Посиняване на устните, Кашлица, Кихане
Подуване(оток) на лицето, Засилена потене, Сърбеж, Зачервяване на кожата
Прималяване, Пристъпно зачервяване на лицето
Усещане за горещина, Общо неразположение
Тежки подобни на алергия реакции (шок)

Подобно на други контрастни вещества, съдържащи гадолиний, в редки случаи могат да се появят **подобни на алергия реакции** (свръхчувствителност и анафилаксия), вкл. тежки реакции (шок), които могат да изискват незабавни медицински грижи. Първите симптоми на започваща тежка реакция могат да са лек оток по лицето, устните, езика или гърлото, кашлица, сърбеж, засилена секреция от носа, кихане и уртикария (като опарено от коприва).

Незабавно уведомете персонала на отделениято, където се провежда ЯМР, ако забележите появата на който и да е от тези симптоми или усетите затруднение в дишането.

В редки случаи са наблюдавани подобни на алергия реакции от късен тип, настъпващи часове или няколко дни след прилагане на Gadovist. Ако това Ви се случи, информирайте Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или рентгеновия лаборант.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА GADOVIST

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Gadovist след срока на годност, отбелязан върху етикета (EXP/Годен до:). Сроктът на годност се отнася за последния ден от посочения месец.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа GADOVIST

- Активната съставка е гадобутрол 604,72 mg, съответстващ на 1 mmol/ml
- Другите съставки са натриев калкобутрол, трометамол, хлороводородна киселина и вода за инжекции

1 предварително напълнена спринцовка с 5,0 ml от разтвора съдържа 3 023 mg гадобутрол.

1 предварително напълнена спринцовка с 7,5 ml от разтвора съдържа 4 535 mg гадобутрол.

1 предварително напълнена спринцовка с 10 ml разтвора съдържа 6 047 mg гадобутрол.

1 предварително напълнена спринцовка с 15 ml разтвора съдържа 9 070 mg гадобутрол.

1 предварително напълнена спринцовка с 20 ml разтвора съдържа 12 094 mg гадобутрол.

Как изглежда GADOVIST и какво съдържа опаковката

Gadovist представлява бистър, безцветен до светло жълт разтвор. Различните опаковки съдържат:

1 или 5 предварително напълнени спринцовки с 5, 7,5, 10 ml инжекционен разтвор (в предварително напълнена спринцовка с обем 10 ml)

1 или 5 предварително напълнени спринцовки с 15 ml инжекционен разтвор (в предварително напълнена спринцовка с обем 17 ml)

1 или 5 предварително напълнени спринцовки с 20 ml инжекционен разтвор

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Производител:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Германия
Telephone: +49 30 468-1111

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в страните членки на Европейската икономическа зона (ЕЕА) под следните имена:

Австрия	Gadovist
Белгия	Gadovist
Дания	Gadovist
Финландия	Gadovist
Франция	Gadovist
Германия	Gadovist
Гърция	Gadovist
Ирландия	Gadovist
Италия	Gadovist
Люксембург	Gadovist
Холандия	Gadovist
Норвегия	Gadovist
Португалия	Gadovist
Испания	Gadovist
Швеция	Gadovist
Великобритания	Gadovist

Дата на последно одобрение на листовката {ММ/ГГГГ}. [Да се попълни съгласно националните изисквания]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

- Преди инжектиране

Този лекарствен продукт представлява бистър, безцветен до светло-жълт разтвор. Преди употреба трябва да се провери визуално.

Gadovist не трябва да се използва, ако има значима промяна в цвета, ако в разтвора плуват частици или ако опаковката е повредена.

- Работа с продукта

Gadovist трябва да се приготвя непосредствено преди употребата му. Неизползваният при дадено изследване Gadovist, трябва да бъде изхвърлен.

Остатъците от разтвора, неизползвани при дадено изследване, трябва да бъдат изхвърлени в съответствие с местните разпоредби.

Допълнителна информация относно използването на Gadovist е дадена в точка 3 от листовката.