

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHU LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVCÍCH, ZPŮSOBŮ PODÁNÍ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Obsah léčivých látek	Léková forma	Způsob podání
AT - Rakousko	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
AT - Rakousko	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
BE - Belgie	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
BE - Belgie	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
DA - Dánsko	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Německo	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
DA - Dánsko	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Německo	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
DE - Německo	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
DE - Německo	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Obsah léčivých látek	Léková forma	Způsob podání
EL - Řecko	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
EL - Řecko	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
ES - Španělsko	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
ES - Španělsko	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
FI - Finsko	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
FI - Finsko	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
FR - Francie	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
FR - Francie	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
IRE - Irsko	HE Clissmann T/A Schering	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Obsah léčivých látek	Léková forma	Způsob podání
	72 Heather Road Dublin 18				
IRE - Irsko	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
IT - Itálie	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
IT - Itálie	Schering S.p.A Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
LU - Lucembursko	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgie	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
LU - Lucembursko	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgie	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
NL - Nizozemsko	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
NL - Nizozemsko	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
NO - Norsko	Schering AG Müllerstr. 178	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	Obsah léčivých látek	Léková forma	Způsob podání
	D-13342 Berlin- Mitte Německo				
NO - Norsko	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Německo	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
PT - Portugalsko	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
SV - Švédsko	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Německo	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
SV - Švédsko	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Německo	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání
UK - Spojené království	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok	Intravenózní podání
UK - Spojené království	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce	Intravenózní podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O
PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ SOUHRN VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU GADOBUTROL

1. Úvod a podkladové informace

Přípravek Gadovist obsahuje gadobutrol, neutrální makrocyclický gadoliniový komplex, který má schopnost zlepšovat kontrast a používá se při vyšetření pomocí magnetické rezonance (magnetic resonance imaging, MRI). MRI je běžně používaná zobrazovací metoda pro hodnocení a detekci difuzního onemocnění jater, jakož i pro bližší specifikaci ložiskového onemocnění jater. Kontrastní látky na báze gadobutrolu jsou často podávány pro zvýšení kontrastu před vyšetřením jater pomocí dynamické MRI, přičemž mohou zlepšovat jak detekci, tak i klasifikaci ložiskových jaterních lézí.

U patologických procesů ledvin jsou metody založené na MRI čím dál tím důležitější, zejména v kombinaci s použitím kontrastní látky, což umožňuje vyhodnotit stav renální perfuze. Po intravenózní aplikaci bolusu přípravku Gadovist lze prostřednictvím magnetické rezonance získat důležité informace ohledně hyperperfuze a hypoperfuze daného orgánu a ohledně lézí, což umožňuje přesnější specifikaci patologických procesů a popis renální tkáně, jakož i klasifikaci nádorů ledvin.

Přípravek Gadovist obsahuje nespecifické extracelulární cheláty gadolinia s nízkou molekulární hmotností, přičemž koncentrace gadolinia v přípravku je 1,0 mmol/ml a jeho osmolalita se rovná 1603 mosmol/kg H₂O při 37°C. Přípravek Gadovist byl první paramagnetickou kontrastní látkou, která byla vyvinuta jako 1,0 molární roztok. Tento roztok při podání ve vyšších dávkách zabírá menší objem.

Přípravek Gadovist v koncentraci 1,0 mmol/ml (mezinárodní nechráněný název: gadobutrol) byl schválen jako přípravek pro „*Zvýšení kontrastu při vyšetření lebky a páteře pomocí magnetické rezonance (MRI)*“ v lednu 2000 v Německu a následně v červnu 2000 v Evropské unii a Norsku prostřednictvím postupu vzájemného uznávání. V listopadu 2003 byla indikace přípravku rozšířena o „*Magnetickou rezonanční angiografii se zvýšením kontrastu* (contrast-enhanced magnetic resonance angiography, CE-MRA)“.

2. Předložení záležitosti k přezkoumání

V červnu 2005 byl zahájen postup vzájemného uznávání (mutual recognition procedure, MRP), při kterém v roli referenčního členského státu vystupovalo Německo. Předmětem MRP byla změna typu II, která měla přidat indikaci „*Vyšetření dalších částí těla, jater a ledvin, magnetickou rezonancí se zvýšením kontrastu (Contrast-enhanced MRI, CE-MRI)*“ a následující dávkování a způsob podání: „*CE-MRI dalších částí těla: doporučená dávka u dospělých je 0,1 mmol na kilogram tělesné hmotnosti. Tato dávka je ekvivalentní k dávce 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti u 1,0 M roztoku*“.

Postup vzájemného uznávání byl ukončen 221. den od svého zahájení, tj. dne 9.5.2006. Navrhovaná indikace byla schválena a výsledky studií zaměřených na zobrazování jater a ledvin byly zařazeny do sekce 5.1.

Španělsko vzneslo vůči schválení zásadní námitku, týkající se znění indikace. Španělsko bylo toho názoru, že schválená indikace nezohledňovala populaci zařazenou do dvou hlavních studií, předložených se žádostí o tuto změnu u přípravku Gadovist, ani klinické souvislosti, při nichž bylo prokázáno, že přípravek Gadovist má stejnou diagnostickou přesnost jako přípravek, se kterým byl srovnáván.

Po ukončení postupu vzájemného uznávání Španělská agentura pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky předložila Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) žádost o arbitrážní prozkoumání podle čl. 36. odst. 1 Směrnice 2001/83/ES.

Po zvážení zdůvodnění pro předložení záležitosti k přezkoumání požádal výbor CHMP na své plenární schůzi v květnu 2006 držitele rozhodnutí o registraci (marketing authorisation holder, MAH), aby se vyjádřil k zásadní námitce, týkající se zdraví veřejnosti, a přijal seznam otázek. MAH byl požádán, aby odpověděl na následující otázky:

- 1) Indikace schválená v současné době nezohledňuje populaci zařazenou do dvou hlavních studií, předložených se žádostí o tuto změnu u přípravku Gadovist, ani klinické souvislosti, při nichž bylo prokázáno, že přípravek Gadovist má stejnou diagnostickou přesnost jako přípravek, se kterým byl srovnáván. Jelikož do dvou hlavních studií byli zařazeni pouze pacienti se závažným podezřením na

ložiskové onemocnění jater nebo ledvin, nebo pacienti, u nichž bylo toto ložiskové onemocnění prokázáno dalšími diagnostickými testy nebo histopatologickým vyšetřením, schválená indikace musí zohledňovat populaci zařazenou do studií a nezahrnovat obecně všechny pacienty, kteří absolvují vyšetření jater nebo ledvin magnetickou rezonancí se zvýšením kontrastu. Navíc znění indikace by mělo zohledňovat klinické souvislosti, při nichž bylo prokázáno, že přípravek Gadovist má stejnou diagnostickou přesnost jako přípravek, se kterým byl srovnáván, tj. jeho schopnost u pacienta správně lokalizovat nejméně jednu maligní lézi jater nebo ledvin při použití kombinace snímků pořízených magnetickou rezonancí před a po podání kontrastní látky.

„Magnetická rezonance se zvýšením kontrastu u pacientů se závažným podezřením na ložiskové onemocnění jater nebo ledvin nebo u pacientů, u nichž bylo toto ložiskové onemocnění prokázáno dalšími diagnostickými testy nebo histopatologickým vyšetřením, která má za cíl správně lokalizovat maligní léze jater nebo ledvin.“

- 2) Požadovaná indikace nemůže být schválena pro dětskou populaci ve věku do 18 let, jelikož předložené hlavní studie neobsahují žádné údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti použití přípravku Gadovist při magnetické rezonanci se zvýšením kontrastu v této populaci. MAH musí do sekce 4.2 zařadit následující větu:

„Podávání Gadovistu pacientům do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.“

- 3) MAH je požádán, aby (přímo či nepřímo) předložil informace o klinické prospěšnosti tohoto přípravku, pokud jde o požadovanou indikaci, v souladu s pokyny pro hodnocení diagnostických přípravků (CPMP/EWP/1119/98). Jeden z požadavků na diagnostický přípravek, který má být schválen, je prokázání jeho významného dopadu na diagnostickou rozvahu v klinických souvislostech, v jakých bude test používán, pokud tento dopad nelze prokázat nepřímo či z historických údajů. Není zcela zřejmé, že přesná diagnostická informace je sama o sobě přínosná, proto by žádost o schválení měla být podpořena důkazy, že informace je klinicky užitečná, a to na základě přímého hodnocení tohoto aspektu v předložených klinických studiích, nebo ve studiích, které byly v minulosti publikovány jako vědecké důkazy.

3. Diskuse

MAH předložil výbor CHMP odpovědi na seznam otázek dne 29. září 2006. V odpovědi na otázku 1) MAH připouští, že populace pacientů zařazených do hlavních studií má určitá omezení ve srovnání s celkovou očekávanou populací pacientů, kteří absolvují vyšetření CE-MRI, tato omezení však vyplývají z metodických požadavků náležitě v hlavních studiích prokázat diagnostickou účinnost magnetické rezonance se zvýšením kontrastu při použití přípravku Gadovist. V odpovědi na otázku 2) MAH připouští, že u pacientů ve věku do 18 let nebyl přípravek Gadovist náležitě zkoumán v souvislosti se žádnou ze schválených indikací (včetně nové indikace „Vyšetření jater nebo ledvin magnetickou rezonancí se zvýšením kontrastu“).

Po posouzení odpovědí předložených MAH a vyhodnocených zpravodaji se Výbor pro humánní léčivé přípravky dne 16. listopadu 2006 usnesl na žádosti o poskytnutí doplňkových informací, ve které vyzval držitele rozhodnutí o registraci k předložení podrobnějšího popisu klinické prospěšnosti a k tomu, aby se vyjádřil k navrhovanému znění indikace v sekci 4.1 a dávkování v sekci 4.2 souhrnu údajů o přípravku.

V odpovědi na tuto žádost se MAH vyjádřil k otázce klinické prospěšnosti, a to tak, že srovnával magnetickou rezonanci se zvýšením kontrastu při použití přípravku Gadovist a přípravku Magnevist a zdůraznil diagnostickou účinnost přípravku Gadovist. MAH dále vyjádřil souhlas s následujícím zněním navrhovaným výbor CHMP:

Sekce 4.1 (Indikace):

„Vyšetření jater nebo ledvin magnetickou rezonancí se zvýšením kontrastu u pacientů se závažným podezřením na ložiskové léze nebo u pacientů s prokázanými ložiskovými lézemi, které má za cíl klasifikovat, zda se jedná o benigní, či maligní léze.“

Sekce 4.2 (Dávkování):

”Podávání Gadovistu pacientům do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.”

4. Závěry

Jelikož MAH uspokojivě vysvětlil otázku klinické prospěšnosti a souhlasil s navrhovaným zněním, výbor CHMP je toho názoru, že na základě předložených dat je možné dospět k závěru, že v hlavních klinických studiích srovnávajících magnetickou rezonanci se zvýšením kontrastu při použití přípravku Gadovist a přípravku Magnevist byla náležitě prokázána diagnostická účinnost přípravku Gadovist při klasifikaci, zda se jedná o benigní, či maligní ložiskové léze jater nebo ledvin, jakož i klinická bezpečnost přípravku Gadovist. MAH v souhrnu údajů o přípravku aktualizoval sekce 4.1 a 4.2 v souladu s požadavky výbor CHMP.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že,

- Výbor vzal v potaz postup předložení záležitosti k posouzení provedený v souladu s čl. 36 odst. 1 směrnice 2001/83/ES, ve znění pozdějších předpisů, týkající se přípravku Gadovist a přípravků souvisejících názvů podrobně uvedených v příloze I;
- **CHMP doporučil, aby další indikace následujícího znění:** *„Vyšetření jater nebo ledvin magnetickou rezonancí se zvýšením kontrastu u pacientů se závažným podezřením na ložiskové léze nebo u pacientů s prokázanými ložiskovými lézemi, které má za cíl klasifikovat, zda se jedná o benigní, či maligní léze” byla u přípravku Gadovist schválena.*

Výbor CHMP doporučil změnu rozhodnutí o registraci (rozšíření indikace) v souladu se souhrnem údajů o přípravku uvedeným v příloze III ve věci přípravku Gadovist a a přípravků souvisejících názvů (viz přílohu I).

PŘÍLOHA III

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolum (ekvivalentní 1,0 mmol gadobutrolu obsahujícího 157,25 mg gadolinia).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Fyzikálně chemické vlastnosti:

Osmolalita při 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozita při 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Zvýraznění kontrastu při snímkování lebky a páteře metodou zobrazení pomocí magnetické rezonance (MRI).

Kontrastní snímkování MRI jater či ledvin u pacientů s výrazným podezřením či důkazem fokálních lézí k posouzení jejich benignity či malignity.

zvýraznění kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

4.2 Dávkování a způsob podání

Gadovist mohou podávat pouze lékaři se zkušenostmi s klinickou aplikací MRI.

• Všeobecné informace

Potřebná dávka je podávána intravenózně jako injekce bolusu. Kontrastní snímkování MRI lze provádět ihned poté (krátce po injekci podle používaných pulzních sekvencí a vyšetřovacího protokolu).

Optimální kontrast je dosažen během první pasáže tepnami při CE-MRA, a během asi 15 minut po injekci Gadovistu při vyšetřování CNS (čas záleží na typu léze či tkáně). Zvýraznění tkání obecně trvá až 45 minut po injekci Gadovistu.

Ke kontrastnímu vyšetření jsou zvláště vhodné T1-vážené skenovací sekvence.

Při intravaskulárním podání kontrastní látky by měl pacient pokud možno ležet. Po podání zajistěte sledování pacienta přinejmenším půl hodiny – většina nežádoucích účinků se vyskytne právě v tomto období.

- Dávkování
- Dospělí

Indikace u CNS:

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol/kg váhy těla. Je to množství ekvivalentní 0,1 ml 1,0 M roztoku na kg váhy.

Pokud silné klinické podezření na lézi trvá i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace usnadnily terapii pacienta, lze podat další injekci s dávkou až 0,2 mmol/kg váhy, a to během 30 minut od první injekce.

CE-MRI jater a ledvin:

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol/kg váhy těla. Je to množství ekvivalentní 0,1 ml 1,0 M roztoku na kg váhy.

CE-MRA:

Snímkování 1 zorného pole (FOV): 7,5 ml u pacientů do 75 kg váhy; 10 ml u pacientů s váhou 75 kg a více (odpovídá dávce 0,1 - 0,15 mmol/kg váhy).

Snímkování více zorných polí: 15 ml u pacientů do 75 kg váhy; 20 ml u pacientů s váhou 75 kg a více (odpovídá dávce 0,2 - 0,3 mmol/kg váhy).

- Děti

Podávání Gadovistu pacientům do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Gadovist nepodávejte u pacientů s nekorigovanou hypokalémií. U pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním lze Gadovist podávat pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu, protože jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Zvláštní opatrnost při použití Gadovistu je zapotřebí u pacientů:

- se známým vrozeným syndromem dlouhého QT či rodinnou anamnézou tohoto syndromu
- s anamnézou arytmií po užívání léčivých přípravků prodlužujících srdeční repolarizaci
- kteří v současnosti užívají léčivý přípravek prodlužující srdeční repolarizaci, například antiarytmika třídy III (amiodaron, sotalol).

Nelze vyloučit možnost, že Gadovist může u jednotlivých pacientů způsobit arytmií torsade de pointes (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Vzhledem ke zpožděné eliminaci kontrastní látky u pacientů s těžce poškozenou ledvinovou funkcí je v takových případech nutno velmi pečlivě zvážit přínos a rizika. Ve zvláště těžkých případech doporučujeme Gadovist z těla odstranit mimotělní hemodialýzou: K dostatečné eliminaci proveďte přinejmenším 3 dialýzy do 5 dní od podání injekce.

Žádné poškození ledvinové funkce nebylo zjištěno během klinických studií, prováděných u omezeného počtu pacientů. Získaná data jsou však příliš omezená, než aby bylo možno vyloučit možnost ledvinové toxicity či zhoršení ledvinové nedostatečnosti.

Při použití Gadovistu platí také obvyklé bezpečnostní požadavky aplikované u magnetické rezonance, zvláště odstranění všech feromagnetických materiálů.

Po podání Gadovistu byly také zjištěny alergické reakce obdobné těm, jaké byly hlášeny u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium. Zajistěte také okamžitou dostupnost léčivých přípravků a zařízení pro urgentní stavy (například endotracheální rourky a respirátoru).

U pacientů s alergickými sklony rozhodněte o použití Gadovistu po zvláště pečlivém zhodnocení rizika a přínosu. Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech).

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium je nutno postupovat se zvláštní opatrností u pacientů s nízkým prahem ke spuštění záchvatu křečí.

Při vstřikování Gadovistu do úzkých žil může dojít k nežádoucím účinkům, například ke zrudnutí a otoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie lékových interakcí nebyly provedeny.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání gadobutrolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech způsobilo opakované podávání gadobutrolu zpoždění rozvoje embrya a embryoletalitu pouze v dávkách toxických pro matku (8 – 17 x diagnostické dávky), ale látka však neměla teratogenní účinky. Potenciální riziko jednorázového podání pro člověka není známo.

Gadovist by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Pasáž Gadovistu do mateřského mléka nebyla u lidí dosud ověřována.

Malé množství gadobutrolu přechází do mléka u zvířat (méně než 0,01 % podané dávky). Kojení by mělo být přerušeno přinejmenším na 24 hodin po podání gadobutrolu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí reakce jsou hodnoceny jako „vzácné“ ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) až „méně časté“ ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Nežádoucí reakce zjištěné z dat klinické studie (zkušenosti od více než 2900 pacientů)		Další nežádoucí reakce byly zjištěny ze spontánního hlášení v postmarketingovém sledování.
Třída orgánových systémů	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Srdeční poruchy			Srdeční zástava, tachykardie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, parestézie, dysgeusie	Parosmie	Ztráta vědomí, křeče

Oční poruchy			Zánět spojivek, edém očního víčka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Respirační zástava, bronchospasmus, cyanóza, otok orofaryngu, kašel, kýchání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	
Poruchy kůže a podkoží		Kopřivka, prchavý exanthém	Edém obličeje, hyperhidróza, svědění, erytém
Cévní poruchy	Vazodilatace	Hypotenze	Oběhový kolaps, zrudnutí
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Bolesti v místě injekce, reakce v místě injekce		Pocit návalů horka, malátnost
Poruchy imunitního systému		Anafylaktoidní reakce	Anafylaktoidní šok

Další informace týkající se bezpečnosti:

Méně často byly zjištěny ve spojitosti s žilní punkcí či injekcí kontrastní látky krátkodobé lehké až středně silné pocity chladu nebo tepla, či bolest v místě vpichu injekce.

Při paravaskulární injekci může Gadovist způsobit bolest tkáně trvající až několik minut.

Alergické reakce (například kopřivka, prchavý exanthém, vazodilatace) byly hlášeny méně často, a byly nejčastěji lehké až střední intenzity. Ve vzácných případech může dojít k anafylaktickým reakcím až po šok. Ve vzácných případech byly také zjištěny opožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech, viz bod 4.4).

Pacienti se sklony k alergiím trpí reakcemi z přecitlivělosti častěji než jiní.

4.9 Předávkování

Maximální jednorázová denní dávka zkoušená u lidí činí 1,5 mg gadobutrolu na kg váhy těla. Až dosud nebyly během klinického použití zjištěny žádné známky intoxikace z předávkování.

Vzhledem k potenciálním účinkům Gadovistu na srdeční repolarizaci v případě předávkování jsou možné poruchy srdečního rytmu. Doporučujeme proto pro jistotu zajistit sledování kardiovaskulárních parametrů (včetně EKG) a kontrolu ledvinové funkce.

V případě předávkování lze Gadovist z těla odstranit pomocí mimotělní dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: V08C A09

Paramagnetická kontrastní látka.

Kontrastní účinky zajišťuje gadobutrol, neionický komplex, který se skládá z trojmocného gadolinia a makrocyclického ligandu butrolu (kyselina dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyklododekan-trioctová).

V klinicky užívaných dávkách gadobutrol zkracuje dobu relaxace protonů ve tkáňové tekutině. Při 0,47 T (20 MHz), pH 7 a 40 °C je paramagnetický účinek (relaxivita), zjišťovaný z účinku na relaxační čas spinové mřížky protonů (T1), asi 3,6 l/mmol·s a relaxační čas mezi spiny (T2) činí asi 4 l/mmol·s. V rozsahu 0,47 – 2,0 Tesla relaxivita jeví pouze mírnou závislost na síle magnetického pole.

Gadobutrol neprochází neporušenou hematoencefalickou bariérou, a proto se neakumuluje ve zdravé mozkové tkáni či v lézích, pokud u nich nedošlo k porušení krevní bariéry. Při vysokých místních koncentracích gadobutrolu ve tkáni mají účinky T2 za následek slábnutí intenzity signálu.

V pilotní studii fáze III zaměřené na snímkování jater činila průměrná citlivost u kombinovaného pre a postkontrastního snímkování MRI při podání Gadovistu 79 % a specifita činila 81 % u detekce lézí a klasifikace maligních lézí na játrech (analýza dle pacientů).

V pilotní studii fáze III zaměřené na snímkování ledvin činila průměrná citlivost 91 % (analýza dle pacientů) a 85 % (analýza dle lézí) u klasifikace maligních lézí. Průměrná specifita při analýze dle pacienta byla 52 % a u analýzy dle lézí 82 %.

Nárůst citlivosti u kombinovaného pre- a postkontrastního MRI oproti pouze prekontrastnímu snímkování činil při podání Gadovistu 33 % při snímkování jater (analýza dle pacientů) a 18 % při snímkování ledvin (analýza dle pacientů i lézí). Nárůst specifity u kombinovaného pre- a postkontrastního MRI oproti pouze prekontrastnímu snímkování činil 9 % při snímkování jater (analýza dle pacientů) a nebyl žádný při snímkování ledvin (analýza dle pacientů i lézí).

Veškeré výsledky jsou průměry získané ze studií hodnocených zaslepeným způsobem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání je gadobutrol rychle distribuován do mimobuněčného prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná.

Farmakokinetika gadobutrolu u lidí je úměrná dávce. Až do dávky 0,4 mmol gadobutrolu/kg váhy těla plazmatická hladina po časné distribuční fázi klesá se středním konečným poločasem 1,8 hodiny (1,3 – 2,1 hodin), což odpovídá rychlosti vylučování ledvinami. Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg váhy byla průměrná hodnota 0,59 mmol gadobutrolu/l plazmy naměřena 2 minuty po injekci a 0,3 mmol gadobutrolu/l plazmy 60 minut po injekci. Do dvou hodin je více než 50 % a do 12 hodin více než 90 % (či 92 %) podané dávky vyloučeno v moči. Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg váhy bylo průměrně $100,3 \pm 2,6$ % dávky vyloučeno do 72 h po podání. U zdravých osob je ledvinová clearance gadobutrolu 1,1 – 1,7 ml/min·kg a tak srovnatelná s ledvinovou clearance inulinu, což ukazuje na fakt, že je gadobutrol vylučován hlavně glomerulární filtrací. Méně než 0,1 % látky je vylučováno ve výkalech. Žádné metabolity nejsou zjištěny v plazmě či moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity a genotoxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Opakované podávání v reprodukčně toxikologických studiích způsobovalo retardaci vývoje u potkanů a zvyšovalo úmrtnost embryí u opic a králíků pouze při dávkách toxických pro matku (8 – 17x diagnostické dávky). Není známo, zda lze tyto účinky vyvolat také jediným podáním látky.

Kardiovaskulární účinky, pozorované u zvířat (psů) při expozičních hladinách podobných (0,25 mmol/kg) a vyšších (1,25 mmol/kg) než maximální klinické dávky, byly závislé na dávce. Jednalo se o přechodný vzestup krevního tlaku (5 % a 10 % oproti kontrole – fyziologický roztok) a kontraktilitu myokardu (o 5 % a 16 % více než fyziologický roztok).

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti a také klinické studie fáze I naznačily potenciál Gadovistu jako blokátoru draslíkových kanálů srdce a vliv na repolarizaci srdce při dávkách 3 – 8x vyšších, než jaké jsou normálně pacientům podávány. Nelze proto vyloučit možnost, že Gadovist může u jednotlivých pacientů způsobit arytmiie torsade de pointes.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kalkobutrolu
trometamol
kyselina chlorovodíková
voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v neporušeném obalu:
3 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření balení:

Jakýkoli injekční roztok nepoužitý při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat. Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska je přípravek nutno použít ihned. Pokud nikoli, za délku a podmínky uchovávání odpovídá uživatel, přičemž doba uchovávání normálně nemá být delší než 24 hodin při teplotě při 2 – 8 °C, pokud nebylo balení otevřeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Následující platí pro použití infúzní láhve obsahující 65 ml roztoku:

Po otevření infúzní láhve za aseptických podmínek Gadovist zůstane stabilní přinejmenším 8 hodin při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádná zvláštní opatření pro uchovávání nejsou nutná.

Zvláštní opatření pro uchovávání sterilního výrobku po otevření jsou popsány v bodu 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 injekční lahvička (sklo I. typu) se zátkou (chlorobutyl-elastomer) a zalisovaným víčkem z čistého hliníku s vnitřním a vnějším lakováním. Obsahuje 7,5 ml, 15 ml či 30 ml injekčního roztoku.

1 infúzní láhev (sklo II. typu) se zátkou (chlorobutyl-elastomer) a zalisovaným víčkem z čistého hliníku s vnitřním a vnějším lakováním. Obsahuje 65 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení:

1 a 10 injekčních lahviček

1 a 10 infúzních lahví

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním (v případě potřeby)

Tento léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován.

Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.

Gadovist odeberte do stříkačky bezprostředně před použitím. Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Kromě toho platí pro použití infúzní láhve obsahující 65 ml roztoku následující:

Kontrastní látka musí být podávána pomocí automatického injektoru. Hadičku spojující injektor a pacienta musí být vyměněn po každém vyšetření.

Jakoukoli kontrastní látku, která zůstane v láhvi, spojovacích hadičkách a všech jednorázových součástech injektorového systému je nutno do 8 hodin zlikvidovat. Striktně také dodržujte jakékoli další pokyny výrobce použitých zařízení.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: (podle země)

Datum prodloužení registrace: 24.01.2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok v předplněných stříkačkách

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml injekčního roztoku obsahuje 604,72 mg gadobutrolum (ekvivalentní 1,0 mmol gadobutrolu obsahujícího 157,25 mg gadolinia).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Fyzikálně chemické vlastnosti:

Osmolalita při 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozita při 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné stříkačce

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům.

Zvýraznění kontrastu při snímkování lebky a páteře metodou zobrazení pomocí magnetické rezonance (MRI).

Kontrastní snímkování MRI jater či ledvin u pacientů s výrazným podezřením či důkazem fokálních lézí k posouzení jejich benignity či malignity.

Zvýraznění kontrastu při angiografii pomocí magnetické rezonance (CE-MRA).

4.2 Dávkování a způsob podání

Gadovist mohou podávat pouze lékaři se zkušenostmi s klinickou aplikací MRI.

- Všeobecné informace

Potřebná dávka je podávána intravenózně jako injekce bolusu. Kontrastní snímkování MRI lze provádět ihned poté (krátce po injekci podle používaných pulzních sekvencí a vyšetřovacího protokolu).

Optimální kontrast je dosažen během první pasáže tepnami při CE-MRA, a během asi 15 minut po injekci Gadovistu při vyšetřování CNS (čas záleží na typu léze či tkáně). Zvýraznění tkání obecně trvá až 45 minut po injekci Gadovistu.

Ke kontrastnímu vyšetření jsou zvláště vhodné T1-vážené skenovací sekvence.

Při intravaskulárním podání kontrastní látky by měl pacient pokud možno ležet. Po podání zajistěte sledování pacienta přinejmenším půl hodiny – většina nežádoucích účinků se vyskytne právě v tomto období.

- Dávkování
- Dospělí

Indikace u CNS:

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol/kg váhy těla. Je to množství ekvivalentní 0,1 ml 1,0 M roztoku na kg váhy.

Pokud silné klinické podezření na lézi trvá i přes neprůkazný výsledek MRI, či pokud by přesnější informace usnadnily terapii pacienta, lze podat další injekci s dávkou až 0,2 mmol/kg váhy, a to během 30 minut od první injekce.

CE-MRI jater a ledvin:

Doporučená dávka pro dospělé je 0,1 mmol/kg váhy těla. Je to množství ekvivalentní 0,1 ml 1,0 M roztoku na kg váhy.

CE-MRA:

Snímkování 1 zorného pole (FOV): 7,5 ml u pacientů do 75 kg váhy; 10 ml u pacientů s váhou 75 kg a více (odpovídá dávce 0,1 - 0,15 mmol/kg váhy).

Snímkování více zorných polí: 15 ml u pacientů do 75 kg váhy; 20 ml u pacientů s váhou 75 kg a více (odpovídá dávce 0,2 - 0,3 mmol/kg váhy).

- Děti

Podávání Gadovistu pacientům do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Gadovist nepodávejte u pacientů s nekorigovanou hypokalémií. U pacientů s těžkým kardiovaskulárním onemocněním lze Gadovist podávat pouze po pečlivém posouzení rizika a přínosu, protože jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Zvláštní opatrnost při použití Gadovistu je zapotřebí u pacientů:

- se známým vrozeným syndromem dlouhého QT či rodinnou anamnézou tohoto syndromu
- s anamnézou arytmií po užívání léčivých přípravků prodlužujících srdeční repolarizaci
- kteří v současnosti užívají léčivý přípravek prodlužující srdeční repolarizaci, například antiarytmika třídy III (amiodaron, sotalol).

Nelze vyloučit možnost, že Gadovist může u jednotlivých pacientů způsobit arytmií torsade de pointes (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

Vzhledem ke zpožděné eliminaci kontrastní látky u pacientů s těžce poškozenou ledvinovou funkcí je v takových případech nutno velmi pečlivě zvážit přínos a rizika. Ve zvláště těžkých případech doporučujeme Gadovist z těla odstranit mimotělní hemodialýzou: K dostatečné eliminaci proveďte přinejmenším 3 dialýzy do 5 dní od podání injekce.

Žádné poškození ledvinové funkce nebylo zjištěno během klinických studií, prováděných u omezeného počtu pacientů. Získaná data jsou však příliš omezená, než aby bylo možno vyloučit možnost ledvinové toxicity či zhoršení ledvinové nedostatečnosti.

Při použití Gadovistu platí také obvyklé bezpečnostní požadavky aplikované u magnetické rezonance, zvláště odstranění všech feromagnetických materiálů.

Po podání Gadovistu byly také zjištěny alergické reakce obdobné těm, jaké byly hlášeny u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium. Zajistěte také okamžitou dostupnost léčivých přípravků a zařízení pro urgentní stavy (například endotracheální rourky a respirátoru).

U pacientů s alergickými sklony rozhodněte o použití Gadovistu po zvláště pečlivém zhodnocení rizika a přínosu. Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech).

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium je nutno postupovat se zvláštní opatrností u pacientů s nízkým prahem ke spuštění záchvatu křečí.

Při vstřikování Gadovistu do úzkých žil může dojít k nežádoucím účinkům, například ke zrudnutí a otoku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie lékových interakcí nebyly provedeny.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání gadobutrolu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech způsobilo opakované podávání gadobutrolu zpoždění rozvoje embrya a embryoletalitu pouze v dávkách toxických pro matku (8 – 17 x diagnostické dávky), ale látka však neměla teratogenní účinky. Potenciální riziko jednorázového podání pro člověka není známo.

Gadovist by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Pasáž Gadovistu do mateřského mléka nebyla u lidí dosud ověřována.

Malé množství gadobutrolu přechází do mléka u zvířat (méně než 0,01 % podané dávky). Kojení by mělo být přerušeno přinejmenším na 24 hodin po podání gadobutrolu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí reakce jsou hodnoceny jako „vzácné“ ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) až „méně časté“ ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

	Nežádoucí reakce zjištěné z dat klinické studie (zkušenosti od více než 2900 pacientů)		Další nežádoucí reakce byly zjištěny ze spontánního hlášení v postmarketingovém sledování.
Třída orgánových systémů	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
Srdeční poruchy			Srdeční zástava, tachykardie
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závratě, parestézie, dysgeusie	Parosmie	Ztráta vědomí, křeče

Oční poruchy			Zánět spojivek, edém očního víčka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Respirační zástava, bronchospasmus, cyanóza, otok orofaryngu, kašel, kýchání
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení	
Poruchy kůže a podkoží		Kopřivka, prchavý exanthém	Edém obličeje, hyperhidróza, svědění, erytém
Cévní poruchy	Vazodilatace	Hypotenze	Oběhový kolaps, zrudnutí
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Bolesti v místě injekce, reakce v místě injekce		Pocit návalů horka, malátnost

Další informace týkající se bezpečnosti:

Méně často byly zjištěny ve spojitosti s žilní punkcí či injekcí kontrastní látky krátkodobé lehké až středně silné pocity chladu nebo tepla, či bolest v místě vpichu injekce.

Při paravaskulární injekci může Gadovist způsobit bolest tkáně trvající až několik minut.

Alergické reakce (například kopřivka, prchavý exanthém, vazodilatace) byly hlášeny méně často, a byly nejčastěji lehké až střední intenzity. Ve vzácných případech může dojít k anafylaktickým reakcím až po šok. Ve vzácných případech byly také zjištěny opožděné anafylaktické reakce (po několika hodinách až dnech, viz bod 4.4).

Pacienti se sklony k alergiím trpí reakcemi z přecitlivělosti častěji než jiní.

4.9 Předávkování

Maximální jednorázová denní dávka zkoušená u lidí činí 1,5 mmol gadobutrolu na kg váhy těla.

Až dosud nebyly během klinického použití zjištěny žádné známky intoxikace z předávkování.

Vzhledem k potenciálním účinkům Gadovistu na srdeční repolarizaci v případě předávkování jsou možné poruchy srdečního rytmu. Doporučujeme proto pro jistotu zajistit sledování kardiiovaskulárních parametrů (včetně EKG) a kontrolu ledvinové funkce.

V případě předávkování lze Gadovist z těla odstranit pomocí mimotělní dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: V08C A09

Paramagnetická kontrastní látka.

Kontrastní účinky zajišťuje gadobutrol, neionický komplex, který se skládá z trojmocného gadolinia a makrocyclického ligandu butrolu (kyselina dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyklododekan-trioctová).

V klinicky užívaných dávkách gadobutrol zkracuje dobu relaxace protonů v tkáňové tekutině. Při 0,47 T (20 MHz), pH 7 a 40 °C je paramagnetický účinek (relaxivita), zjišťovaný z účinku na relaxační čas spinové mřížky protonů (T1), asi 3,6 l/mmol·s a relaxační čas mezi spiny (T2) činí asi 4 l/mmol·s. V rozsahu 0,47 – 2,0 Tesla relaxivita jeví pouze mírnou závislost na síle magnetického pole.

Gadobutrol neprochází neporušenou hematoencefalickou bariérou, a proto se neakumuluje ve zdravé mozkové tkáni či v lézích, pokud u nich nedošlo k porušení krevní bariéry. Při vysokých místních koncentracích gadobutrolu ve tkáni mají účinky T2 za následek slábnutí intenzity signálu.

V pilotní studii fáze III zaměřené na snímkování jater činila průměrná citlivost u kombinovaného pre a postkontrastního snímkování MRI při podání Gadovistu 79 % a specifita činila 81 % u detekce lézí a klasifikace maligních lézí na játrech (analýza dle pacientů).

V pilotní studii fáze III zaměřené na snímkování ledvin činila průměrná citlivost 91 % (analýza dle pacientů) a 85 % (analýza dle lézí) u klasifikace maligních lézí. Průměrná specifita při analýze dle pacienta byla 52 % a u analýzy dle lézí 82 %.

Nárůst citlivosti u kombinovaného pre- a postkontrastního MRI oproti pouze prekontrastnímu snímkování činil při podání Gadovistu 33 % při snímkování jater (analýza dle pacientů) a 18 % při snímkování ledvin (analýza dle pacientů i lézí). Nárůst specifity u kombinovaného pre- a postkontrastního MRI oproti pouze prekontrastnímu snímkování činil 9 % při snímkování jater (analýza dle pacientů) a nebyl žádný při snímkování ledvin (analýza dle pacientů i lézí).

Veškeré výsledky jsou průměry získané ze studií hodnocených zaslepeným způsobem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenózním podání je gadobutrol rychle distribuován do mimobuněčného prostoru. Vazba na plazmatické proteiny je zanedbatelná.

Farmakokinetika gadobutrolu u lidí je úměrná dávce. Až do dávky 0,4 mmol gadobutrolu/kg váhy těla plazmatická hladina po časné distribuční fázi klesá se středním konečným poločasem 1,8 hodiny (1,3 – 2,1 hodin), což odpovídá rychlosti vylučování ledvinami. Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg váhy byla průměrná hodnota 0,59 mmol gadobutrolu/l plazmy naměřena 2 minuty po injekci a 0,3 mmol gadobutrolu/l plazmy 60 minut po injekci. Do dvou hodin je více než 50 % a do 12 hodin více než 90 % (či 92 %) podané dávky vyloučeno v moči. Při dávce 0,1 mmol gadobutrolu/kg váhy bylo průměrně $100,3 \pm 2,6$ % dávky vyloučeno do 72 h po podání. U zdravých osob je ledvinová clearance gadobutrolu 1,1 – 1,7 ml/min·kg a tak srovnatelná s ledvinovou clearancí inulinu, což ukazuje na fakt, že je gadobutrol vylučován hlavně glomerulární filtrací. Méně než 0,1 % látky je vylučováno ve výkalech. Žádné metabolity nejsou zjištěny v plazmě či moči.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a toxicity a genotoxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Opakované podávání v reprodukčně toxikologických studiích způsobovalo retardaci vývoje u potkanů a zvyšovalo úmrtnost embryí u opic a králíků pouze při dávkách toxických pro matku (8 – 17x diagnostické dávky). Není známo, zda lze tyto účinky vyvolat také jediným podáním látky.

Kardiovaskulární účinky pozorované u zvířat (psů) při expozičních hladinách podobných (0,25 mmol/kg) a vyšších (1,25 mmol/kg) než maximální klinické dávky byly závislé na dávce. Jednalo se o přechodný vzestup krevního tlaku (5 % a 10 % oproti kontrole – fyziologický roztok) a kontraktilitu myokardu (o 5 % a 16 % více než fyziologický roztok).

Farmakologické studie kardiovaskulární bezpečnosti a také klinické studie fáze I naznačily potenciál Gadovistu jako blokátoru draslíkových kanálů srdce a vliv na repolarizaci srdce při dávkách 3 – 8x vyšších, než jaké jsou normálně pacientům podávány. Nelze proto vyloučit možnost, že Gadovist může u jednotlivých pacientů způsobit arytmie torsade de pointes.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sodná sůl kalkobutrolu
trometamol
kyselina chlorovodíková
voda na injekce

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti léčivého přípravku v neporušeném obalu:
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádná zvláštní opatření pro uchovávání nejsou nutná.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedna 10ml předplněná stříkačka (sklo I. typu) s těsněním pístu (chlorobutyl-elastomer) a krytem jehly (chlorobutyl-elastomer) obsahuje 5 ml, 7,5 ml či 10 ml injekčního roztoku.

Jedna 17ml předplněná stříkačka (sklo I. typu) s těsněním pístu (chlorobutyl-elastomer) a krytem jehly (chlorobutyl-elastomer) obsahuje 15 ml injekčního roztoku.

Jedna 20ml předplněná stříkačka (sklo I. typu) s těsněním pístu (chlorobutyl-elastomer) a krytem jehly (chlorobutyl-elastomer) obsahuje 20 ml injekčního roztoku.

Velikosti balení:
1 a 5 předplněných stříkaček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a další zacházení s ním (v případě potřeby)

Tento léčivý přípravek musí být před použitím vizuálně zkontrolován.
Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.
Gadovist připravujte bezprostředně před použitím. Přípravek nepoužitý při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

[doplň se národní údaje]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: (podle země)

Datum prodloužení registrace: 24.01.2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/RRRR}

[doplň se národní údaje]

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička/vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok
Gadobutrolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (ekvivalentní 1,0 mmol gadobutrolu, obsahuje 157,25 mg gadolinia).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Sodná sůl kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková, voda na injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok

1x 7,5 ml
1x 15 ml
1x 30 ml
1x 65 ml
10x 7,5 ml
10x 15 ml
10x 30 ml
10x 65 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

[7.5 ml / 15 ml / 30 ml:]

Po prvním otevření použijte ihned během 24 h (uchovávání při teplotě 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Po prvním otevření použijte ihned během 24 h (uchovávání při teplotě 2 – 8 °C), nebo během 8 h (uchovávání při pokojové teplotě).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[doplň se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[doplň se národní údaje]

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička/vnější obal

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok v předplněných stříkačkách
Gadobutrolum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

1 ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (ekvivalentní 1,0 mmol gadobutrolu, obsahuje 157,25 mg gadolinia).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Sodná sůl kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková, voda na injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1x 5 ml

1x 7,5 ml

1x 10 ml

1x 15 ml

1x 20 ml

5x 5 ml

5x 7,5 ml

5x 10 ml

5x 15 ml

5x 20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[doplň se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[doplň se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[doplň se národní údaje]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička 7,5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok
Gadobutrolum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}
Po prvním otevření použijte ihned během 24 h (uchovávání při teplotě 2 – 8 °C).

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

7,5 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Předplněné stříkačky (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok v předplněných stříkačkách

Gadobutrolum

Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.: {číslo}

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. JINÉ

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok

Gadobutrolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než vám bude tento přípravek podán.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, lékaře či osoby, která vám Gadovist podává (rentgenologa) nebo personálu v nemocnici či centru zajišťujícím vyšetření MRI
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo rentgenovému laborantu.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je GADOVIST a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než vám bude GADOVIST podán
3. Jak se GADOVIST používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak GADOVIST uchovávat
6. Další informace

1. CO JE GADOVIST A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Gadovist je kontrastní látka pro vyšetření mozku, páteře, cév, jater a ledvin metodou zobrazení pomocí magnetické rezonance (MRI).

MRI je jednou z metod snímkování ke stanovení lékařské diagnózy, která využívá rozdílného chování molekul vody v normální a abnormální tkáni. Vlastní snímkování zajišťuje složitý systém magnetů a krátkovlnné energie. Počítače tuto aktivitu zaznamenávají a vytvářejí z ní obrazy.

Přípravek je dodáván jako roztok pro nitrožilní injekce. Tento lék je určen pouze k diagnostickým účelům.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ VÁM BUDE GADOVIST PODÁN

Nepoužívejte Gadovist

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na gadobutrol nebo na kteroukoli další složku přípravku (viz bod „Co Gadovist obsahuje“).

Zvláštní opatření při použití GADOVISTU je zapotřebí:

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl/a alergii (například sennou rýmu, kopřivku) či astma
- jestliže jste už dříve měl/a reakci na kontrastní látky
- jestliže trpíte velmi špatnou funkcí ledvin
- jestliže trpíte závažným onemocněním srdce a krevních cév
- jestliže máte nízkou hladinu draslíku
- jestliže jste vy nebo někdo z rodiny měli někdy potíže s elektrickým rytmem srdce (tzv. syndrom dlouhého QT intervalu)
- jestliže u vás někdy po užití léků došlo ke změnám v srdečním rytmu či rychlosti tepu
- jestliže trpíte problémy s mozkem doprovázeným záchvaty či jinými chorobami nervové soustavy

Informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací. Lékař rozhodne, zda lze plánované vyšetření provést či nikoli.

- Po aplikaci Gadovistu může dojít k reakcím alergického typu. Tyto reakce mohou být i závažné. Zjištěny byly i opožděné reakce (po několika hodinách či dnech), viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

- Informujte lékaře, jestliže máte zaveden kardiostimulátor či jakékoli jiné implantáty či spony obsahující železo.
- Jestliže jste mladší 18 let, použití Gadovistu se u vás nedoporučuje.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Jsou to zvláště léky, které způsobují změny v srdečním rytmu či rychlosti tepu.

Těhotenství a kojení

Informujte lékaře, jestliže jste nebo byste mohla být těhotná – Gadovist by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není absolutně nezbytné.

Informujte lékaře, jestliže kojíte či kojení plánujete. Kojení musí být přerušeno nejméně na 24 hodin po podání Gadovistu.

Důležité informace o některých složkách GADOVISTU

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku (na základě průměrného množství podávaného osobě o váze 70 kg), takže jej lze považovat za sodíku prostý.

3. JAK SE GADOVIST POUŽÍVÁ

Gadovist je podáván injekčně lékařem, a to malou jehlou do žíly. Bude podán bezprostředně před MRI vyšetřením.

Po injekce budete nejméně 30 minut pozorován(a).

Konkrétní dávka Gadovistu pro vás závisí na tělesné váze a vyšetřovaném místě.

Obvykle dostačuje jediná injekce s dávkou 0,1 mililitru Gadovistu na kg tělesné váhy (tj, osoba vážící 70 kg má dostat 7 ml Gadovistu). Maximálně lze podat celkem 0,3 mililitru Gadovistu na kg tělesné váhy.

Další informace o podávání Gadovistu a manipulaci s ním jsou uvedeny na konci příbalové informace.

Jestliže jste obdržel(a) více GADOVISTu, než jste měl(a)

Předávkování je nepravděpodobné. Jestliže k němu dojde, lékař bude léčit všechny vzniklé příznaky.

V některých případech také zkontroluje správnou funkci srdce a ledvin.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Gadovist nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvádíme seznam možných nežádoucích účinků rozdělených do následujících kategorií:

Méně časté: mohou se objevit u 1 až 10 pacientů z 1000.

Vzácné: mohou se objevit u 1 až 10 pacientů z 10 000.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny v klinických studiích před schválením Gadovistu:

Méně časté	Vzácné
bolest hlavy závratě necitlivost a pocit brnění poruchy chuti nevolnost rozšíření cév, bolesti v místě injekce, reakce v místě injekce	poruchy čichu problémy s dýcháním zvracení vyrážka typu kopřivky kožní vyrážka nízký krevní tlak reakce alergického typu

Krátkodobý lehký až střední pocit chladu nebo tepla, či bolest v místě vpichu byly méně často zjištěny při injekci Gadovistu či po ní.

Gadovist může způsobit místní bolest trvající až několik minut, jestliže je vstříknut mimo žílu.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po schválení Gadovistu:

Vzácné
srdeční zástava, rychlý srdeční tep, ztráta vědomí, křeče zánět spojivek, otok (edém) očního víčka problémy s dýcháním (bronchospasmus, otok hrdla), zástava dechu, promodráání rtů, kašel, kýchání otok (edém) obličeje, výrazné pocení, svědění, zarudnutí kůže mdloby, zrudnutí pocit horka, celkový pocit nevolnosti těžká reakce alergického typu (šok)

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium, může i zde ve vzácných případech **dojít k reakcím alergického typu** (přecitlivělost a anafylaxe), a to i k reakcím těžkým (šok), které mohou vyžadovat okamžitý lékařský zákrok. Lehký otok obličeje, rtů, jazyka či hrdla, kašláni, svědění, rýma, kýchání a kopřivka mohou být prvními známkami těžké reakce.

Pokud se u vás projeví jakékoli z těchto známek či problémy s dýcháním, oznamte to ihned personálu provádějícímu MRI vyšetření.

Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné reakce alergického typu (za několik hodin až dní po podání Gadovistu). Jestliže se u vás objeví, informujte lékaře či rentgenového laboranta.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo rentgenovému laborantu.

5. JAK GADOVIST UCHOVÁVAT

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Gadovist nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za slovem Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co GADOVIST obsahuje

- Léčivou látkou je gadobutrolum (604,72 mg odpovídá 1 mmol/ml)
- Pomocnými látkami jsou sodná sůl kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková a voda na injekce

1 injekční lahvička se 7,5 ml roztoku obsahuje 4535 mg gadobutrolu.

1 injekční lahvička s 15 ml roztoku obsahuje 9070 mg gadobutrolu.

1 injekční lahvička s 30 ml roztoku obsahuje 18141 mg gadobutrolu.

1 infúzní láhev s 65 ml roztoku obsahuje 39307 mg gadobutrolu.

Jak GADOVIST vypadá a co obsahuje toto balení

Gadovist je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Balení obsahuje:

1 či 10 injekčních lahviček, z nichž každá obsahuje 7,5 15 či 30 ml injekčního roztoku

1 či 10 infúzních lahví po 65 ml injekčního roztoku (ve 100ml infúzních lahvích)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce:

Držitel rozhodnutí o registraci:

[doplň se národní údaje]

Výrobce:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D – 133 42 Berlin, Německo
Telefon: +49 30 468-1111

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP povolen pod následujícími názvy:

Rakousko	Gadovist
Belgie	Gadovist
Dánsko	Gadovist

Finsko	Gadovist
Francie	Gadovist
Německo	Gadovist
Řecko	Gadovist
Irsko	Gadovist
Itálie	Gadovist
Lucembursko	Gadovist
Nizozemí	Gadovist
Norsko	Gadovist
Portugalsko	Gadovist
Španělsko	Gadovist
Švédsko	Gadovist
Velká Británie	Gadovist

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}. [Vyplní místní dovozce]

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

- Před podáním injekce

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Před použitím musí být vizuálně zkontrolován.

Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.

- Manipulace

Injekční lahvičky

Gadovist odeberte do stříkačky bezprostředně před použitím. Kontrastní látku nepoužitou při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Velkoobjemové obaly

Kromě toho platí pro použití infúzní láhve obsahující 65 ml roztoku následující:

Kontrastní látka musí být podávána pomocí automatického injektoru. Hadičku spojující injektor a pacienta vyměňte po každém vyšetření.

Jakoukoli kontrastní látku, která zůstane v láhvi, spojovacích hadičkách a všech jednorázových součástech injektorového systému je nutno do 8 hodin zlikvidovat. Striktně také dodržujte jakékoli další pokyny výrobce použitého zařízení.

Jakýkoli roztok nepoužitý při prvním vyšetření zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Další informace o použití Gadovistu jsou uvedeny v bodu 3 příbalové informace.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

Gadovist 1,0 mmol/ml injekční roztok v předplněné stříkačce

Gadobutrolum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než vám bude tento přípravek podán.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, prosím, lékaře či osoby, která který vám Gadovist podává (rentgenologa) nebo personálu v nemocnici či centru zajišťujícím vyšetření MRI.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo rentgenovému laborantu.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je GADOVIST a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než vám bude GADOVIST podán
3. Jak se GADOVIST používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak GADOVIST uchovávat
6. Další informace

1. CO JE GADOVIST A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Gadovist je kontrastní látka pro vyšetření mozku, páteře, cév, jater a ledvin metodou zobrazení pomocí magnetické rezonance (MRI).

MRI je jednou z metod snímkování ke stanovení lékařské diagnózy, která využívá rozdílného chování molekul vody v normální a abnormální tkáni. Vlastní snímkování zajišťuje složitý systém magnetů a krátkovlnné energie. Počítače tuto aktivitu zaznamenávají a vytvářejí z ní obrazy.

Přípravek je dodáván jako roztok pro nitrožilní injekce. Tento lék je určen pouze k diagnostickým účelům.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ VÁM BUDE GADOVIST PODÁN

Nepoužívejte Gadovist

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na gadobutrol nebo na kteroukoli další složku přípravku (viz bod „Co Gadovist obsahuje“).

Zvláštní opatření při použití GADOVISTU je zapotřebí:

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) alergii (například sennou rýmu, kopřivku) či astma
- jestliže jste už dříve měl(a) reakci na kontrastní látky
- jestliže trpíte velmi špatnou funkcí ledvin
- jestliže trpíte závažným onemocněním srdce a krevních cév
- jestliže máte nízkou hladinu draslíku
- jestliže jste vy nebo někdo z rodiny měli někdy potíže s elektrickým rytmem srdce (tzv. syndrom dlouhého QT intervalu)
- jestliže u vás někdy po užití léků došlo ke změnám v srdečním rytmu či rychlosti tepu
- jestliže trpíte problémy s mozkem doprovázeným záchvaty či jinými chorobami nervové soustavy

Informujte lékaře, pokud máte některou z výše uvedených komplikací. Lékař rozhodne, zda lze plánované vyšetření provést či nikoli.

- Po aplikaci Gadovistu může dojít k reakcím alergického typu. Tyto reakce mohou být i závažné. Zjištěny byly i opožděné reakce (po několika hodinách či dnech), viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“.

- Informujte lékaře, jestliže máte zaveden kardiostimulátor či jakékoli jiné implantáty či spony obsahující železo.
- Jestliže jste mladší 18 let, použití Gadovistu se u vás nedoporučuje.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Jsou to zvláště léky, které způsobují změny v srdečním rytmu či rychlosti tepu.

Těhotenství a kojení

Informujte lékaře, jestliže jste nebo byste mohla být těhotná – Gadovist by neměl být podáván během těhotenství, pokud to není absolutně nezbytné.

Informujte lékaře, jestliže kojíte či kojení plánujete. Kojení by mělo být přerušeno nejméně na 24 hodin po podání Gadovistu.

Důležité informace o některých složkách GADOVISTU

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na dávku (na základě průměrného množství podávaného osobě o váze 70 kg), takže jej lze považovat za sodíku prostý.

3. JAK SE GADOVIST POUŽÍVÁ

Gadovist je podáván injekčně lékařem, a to malou jehlou do žíly. Bude podán bezprostředně před MRI vyšetřením.

Po injekce budete nejméně 30 minut pozorován(a).

Konkrétní dávka Gadovistu pro vás závisí na tělesné váze a vyšetřovaném místě.

Obvykle dostačuje jediná injekce s dávkou 0,1 mililitru Gadovistu na kg tělesné váhy (tj, osoba vážící 70 kg má dostat 7 ml Gadovistu). Maximálně lze podat celkem 0,3 mililitru Gadovistu na kg tělesné váhy.

Další informace o podávání Gadovistu a manipulaci s ním jsou uvedeny na konci příbalové informace.

Jestliže jste obdržel(a) více GADOVISTu, než jste měl(a)

Předávkování je nepravděpodobné. Jestliže k němu dojde, lékař bude léčit všechny vzniklé příznaky.

V některých případech také zkontroluje správnou funkci srdce a ledvin.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Gadovist nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Dále uvádíme seznam možných nežádoucích účinků rozdělených do následujících kategorií:

Méně časté: mohou se objevit u 1 až 10 pacientů z 1000.

Vzácné: mohou se objevit u 1 až 10 pacientů z 10 000.

Nežádoucí účinky, které byly zjištěny v klinických studiích před schválením Gadovistu:

Méně časté	Vzácné
bolest hlavy závratě necitlivost a pocit brnění poruchy chuti nevolnost rozšíření cév, bolesti v místě injekce, reakce v místě injekce	poruchy čichu problémy s dýcháním zvracení vyrážka typu kopřivky kožní vyrážka nízký krevní tlak reakce alergického typu

Krátkodobý lehký až střední pocit chladu nebo tepla, či bolest v místě vpichu byly méně často zjištěny při injekci Gadovistu či po ní.

Gadovist může způsobit místní bolest trvající až několik minut, jestliže je vstříknut mimo žílu.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po schválení Gadovistu:

Vzácné
srdeční zástava, rychlý srdeční tep, ztráta vědomí, křeče zánět spojivek, otok (edém) očního víčka problémy s dýcháním (bronchospasmus, otok hrdla), zástava dechu, promodráání rtů, kašel, kýchání otok (edém) obličeje, výrazné pocení, svědění, zarudnutí kůže mdloby, zrudnutí pocit horka, celkový pocit nevolnosti těžká reakce alergického typu (šok)

Stejně jako u jiných kontrastních látek obsahujících gadolinium, může i zde ve vzácných případech **dojít k reakcím alergického typu** (přecitlivělost a anafylaxe), a to i k reakcím těžkým (šok), které mohou vyžadovat okamžitý lékařský zákrok. Lehký otok obličeje, rtů, jazyka, či hrdla, kašláání, svědění, rýma, kýchání a kopřivka mohou být prvními známkami těžké reakce.

Pokud se u vás projeví jakékoli z těchto známek či problémy s dýcháním, oznamte to ihned personálu provádějícímu MRI vyšetření.

Ve vzácných případech byly zjištěny zpožděné reakce alergického typu (za několik hodin až dní po podání Gadovistu). Jestliže se u vás objeví, informujte lékaře či rentgenového laboranta.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo rentgenovému laborantu.

5. JAK GADOVIST UCHOVÁVAT

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání..

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Gadovist nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu za slovem Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co GADOVIST obsahuje

- Léčivou látkou je gadobutrolum (604,72 mg odpovídá 1 mmol/ml)
- Pomocnými látkami jsou sodná sůl kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková a voda na injekce

1 předplněná stříkačka s 5,0 ml roztoku obsahuje 3023 mg gadobutrolu.

1 předplněná stříkačka s 7,5 ml roztoku obsahuje 4535 mg gadobutrolu.

1 předplněná stříkačka s 10 ml roztoku obsahuje 6047 mg gadobutrolu.

1 předplněná stříkačka s 15 ml roztoku obsahuje 9070 mg gadobutrolu.

1 předplněná stříkačka s 20 ml roztoku obsahuje 12094 mg gadobutrolu.

Jak GADOVIST vypadá a co obsahuje toto balení

Gadovist je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Balení obsahuje:

1 či 5 předplněných stříkaček po 5, 7,5 a 10 ml injekčního roztoku (v 10ml předplněné stříkačce)

1 či 5 předplněných stříkaček po 15 ml injekčního roztoku (v 17ml předplněné stříkačce)

1 či 5 předplněných stříkaček po 20 ml injekčního roztoku

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

[doplň se národní údaje]

Výrobce:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlín, Německo
Telefon: +49 30 468-1111

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP povolen pod následujícími názvy:

Rakousko	Gadovist
----------	----------

Belgie	Gadovist
Dánsko	Gadovist
Finsko	Gadovist
Francie	Gadovist
Německo	Gadovist
Řecko	Gadovist
Irsko	Gadovist
Itálie	Gadovist
Lucembursko	Gadovist
Nizozemí	Gadovist
Norsko	Gadovist
Portugalsko	Gadovist
Španělsko	Gadovist
Švédsko	Gadovist
Velká Británie	Gadovist

Tato příbalová informace byla naposledy schválena: {MM/RRRR}.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

- Před podáním injekce

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Před použitím musí být vizuálně zkontrolován.

Gadovist nepoužívejte v případě silného zabarvení, výskytu částic či vadného obalu.

- Manipulace

Gadovist připravujte bezprostředně před použitím. Gadovist nepoužitý při jednom vyšetření je nutno zlikvidovat.

Jakýkoli roztok nepoužitý při prvním vyšetření zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

Další informace o použití Gadovistu jsou uvedeny v bodu 3 příbalové informace.