

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
AT – Αυστρία	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
AT – Αυστρία	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
BE – Βέλγιο	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
BE – Βέλγιο	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
DA – Δανία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
DA – Δανία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
DE - Γερμανία	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
DE - Γερμανία	Schering Deutschland GmbH	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη	Ενδοφλέβια χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin			σύριγγα	
EL – Ελλάδα	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
EL – Ελλάδα	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
ES – Ισπανία	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
ES – Ισπανία	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
FI – Φινλανδία	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
FI – Φινλανδία	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
FR – Γαλλία	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
FR – Γαλλία	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex				
IRE - Ιρλανδία	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
IRE - Ιρλανδία	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
IT - Ιταλία	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
IT - Ιταλία	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
LU - Λουξεμβούργο	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgium	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
LU - Λουξεμβούργο	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgium	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
NL – Κάτω Χώρες	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
NL – Κάτω Χώρες	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp				
NO – Νορβηγία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
NO – Νορβηγία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
PT – Πορτογαλία	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
SV – Σουηδία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
SV - Σουηδία	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση
UK - Ηνωμένο Βασίλειο	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Ενδοφλέβια χρήση
UK - Ηνωμένο Βασίλειο	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα	Ενδοφλέβια χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Π

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ
ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ GADOBUTROL

1. Εισαγωγή και ιστορικό

Το Gadovist περιέχει gadobutrol, ένα ουδέτερο μακροκυκλικό σύμπλοκο γαδολινίου το οποίο ενισχύει τη σκιαγραφική αντίθεση και χρησιμοποιείται στη μαγνητική τομογραφία (MRI). Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι μια ευρέως διαδεδομένη τεχνική για την αξιολόγηση και τον εντοπισμό της διάχυτης ηπατικής νόσου καθώς και για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της εστιακής ηπατικής νόσου. Τα σκιαγραφικά μέσα με βάση το γαδολίνιο χορηγούνται συχνά πριν από την πραγματοποίηση δυναμικής μαγνητικής τομογραφίας (MRI) αυξημένης αντίθεσης στο ήπαρ και μπορούν να βελτιώσουν τόσο τον εντοπισμό όσο και την ταξινόμηση των εστιακών ηπατικών βλαβών.

Οι τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας (MRI) καθίστανται ολοένα και πιο σημαντικές στις νεφρικές παθήσεις, ιδίως σε συνδυασμό με σκιαγραφικά μέσα που επιτρέπουν την αξιολόγηση των διαφόρων σταδίων νεφρικής διήθησης. Η ενδοφλέβια ταχεία έγχυση (bolus) του σκιαγραφικού μέσου Gadovist καθιστά εφικτή τη λήψη σημαντικών πληροφοριών, μέσω MRI, σχετικά με την υπό- ή υπερδιήθηση του οργάνου και τις νεφρικές βλάβες, γεγονός που συνεπάγεται την καλύτερη διαφοροποίηση των παθολογικών διαδικασιών και τον καλύτερο χαρακτηρισμό της νεφρικής μάζας, καθώς και τη σαφέστερη σταδιοποίηση των νεφρικών νεοπλασμάτων.

Το Gadovist αποτελείται από μη ειδικές, εξωκυτταρικές χηλικές ενώσεις γαδολινίου, μικρού μοριακού βάρους, και υπάρχει σε ενώσεις των 1,0 mmol γαδολινίου/ml, με ωσμωτικότητα 1603 mosmol/kg H₂O στους 37 °C. Το Gadovist ήταν το πρώτο παραμαγνητικό σκιαγραφικό μέσο που παρασκευάστηκε σε μοριακό διάλυμα 1,0, γεγονός το οποίο επιτρέπει μικρότερο όγκο εφαρμογής σε μεγαλύτερη δόση.

Το Gadovist 1,0 mmol/ml (κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN): gadobutrol) εγκρίθηκε τον Ιανουάριο του 2000 στη Γερμανία για την *«Ενίσχυση της σκιαγραφικής αντίθεσης στη μαγνητική τομογραφία του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης»* και, ακολούθως, τον Ιούνιο του 2000 στην ΕΕ και τη Νορβηγία μέσω διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης. Τον Νοέμβριο του 2003 ακολούθησε επέκταση της ένδειξης σε *«Μαγνητική αγγειογραφία αυξημένης αντίθεσης»* (CE-MRA).

2. Διαδικασία παραπομπής

Τον Ιούνιο του 2005 κινήθηκε διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης με τη Γερμανία ως το κράτος μέλος αναφοράς (ΚΜΑ), για τροποποίηση τύπου II με σκοπό την προσθήκη της ένδειξης *«Μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης σε άλλες περιοχές του σώματος: ήπαρ, νεφρά»* και της ακόλουθης δοσολογίας και τρόπου χορήγησης/δόσης: *«Μαγνητική τομογραφία αυξημένης αντίθεσης (CE-MRI) σε άλλες περιοχές του σώματος: Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες είναι 0,1 mmol ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους (mmol/kg ΣΒ) και ισοδυναμεί με 0,1 ml/kg ΣΒ του διαλύματος 1,0 M»*.

Η διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ολοκληρώθηκε την ημέρα 221 της διαδικασίας, στις 09.05.2006, με έγκριση της προτεινόμενης ένδειξης και συμπερίληψη των αποτελεσμάτων των απεικονιστικών μελετών στο ήπαρ και τα νεφρά στο τμήμα 5.1.

Κατόπιν της έγκρισης, η Ισπανία ήγειρε σοβαρές ενστάσεις ως προς τη διατύπωση της ένδειξης, εκτιμώντας ότι η εγκεκριμένη ένδειξη δεν ήταν αντιπροσωπευτική ούτε του υπό μελέτη πληθυσμού στις δύο βασικές μελέτες που υποβλήθηκαν για τη συγκεκριμένη τροποποίηση του Gadovist ούτε του κλινικού πλαισίου εντός του οποίου καταδείχθηκε ότι το Gadovist είναι εφάμιλλης διαγνωστικής ακρίβειας με τον συγκριτή του.

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, ο Ισπανικός Οργανισμός Φαρμάκων και Προϊόντων Υγείας παρέπεμψε το θέμα για διαιτησία στην CHMP δυνάμει του άρθρου 36 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Κατόπιν εξέτασης των λόγων της παραπομπής, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ, κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειάς της το Μάιο του 2006, να απαντήσει στη σοβαρή ένσταση που εγέρθηκε ως προς τη δημόσια υγεία και κατάρτισε έναν Κατάλογο Ζητημάτων. Ο ΚΑΚ κλήθηκε να απαντήσει στα ακόλουθα ζητήματα:

- 1) Η εγκεκριμένη ένδειξη δεν είναι αντιπροσωπευτική ούτε του υπό μελέτη πληθυσμού στις δύο βασικές μελέτες που υποβλήθηκαν για τη συγκεκριμένη τροποποίηση του Gadovist ούτε του κλινικού πλαισίου εντός του οποίου καταδείχθηκε ότι το Gadovist είναι εφάμιλλης διαγνωστικής ακρίβειας με τον συγκριτή του. Δεδομένου ότι στις δύο βασικές μελέτες συμμετείχαν μόνο ασθενείς με σοβαρή υποψία ή ενδείξεις εστιακής ηπατικής ή νεφρικής νόσου βάσει άλλων διαγνωστικών δοκιμών ή ιστοπαθολογίας, η εγκεκριμένη ένδειξη πρέπει να είναι αντιπροσωπευτική του υπό μελέτη πληθυσμού και όχι των ασθενών που υποβάλλονται εν γένει σε MRI του ήπατος ή των νεφρών με αυξημένη αντίθεση. Επιπλέον, η διατύπωση της ένδειξης πρέπει να αντικατοπτρίζει το κλινικό πλαίσιο εντός του οποίου καταδείχθηκε ότι το Gadovist είναι εφάμιλλης διαγνωστικής ακρίβειας με τον συγκριτή του, τουτέστιν ότι εντοπίζει ορθά τουλάχιστον μία κακοήγη βλάβη του ήπατος ή των νεφρών σε μεμονωμένους ασθενείς, μέσω συνδυασμού μαγνητικής τομογραφίας με και χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού μέσου.
«Μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης σε ασθενείς με σοβαρή υποψία ή ενδείξεις εστιακής ηπατικής ή νεφρικής νόσου βάσει άλλων διαγνωστικών δοκιμών ή ιστοπαθολογίας, για τον ορθό εντοπισμό κακοηθών βλαβών του ήπατος ή των νεφρών.»
- 2) Η αιτούμενη ένδειξη δεν μπορεί να εγκριθεί για τον παιδιατρικό πληθυσμό κάτω των 18 ετών, διότι στις υποβληθείσες βασικές μελέτες δεν περιελήφθησαν δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης του Gadovist στη μαγνητική τομογραφία αυξημένης αντίθεσης για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ο ΚΑΚ καλείται να συμπεριλάβει στο τμήμα 4.2 την ακόλουθη φράση
«Το Gadovist, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν συνιστάται για χρήση σε πληθυσμό ηλικίας κάτω των 18 ετών.»
- 3) Ζητείται από τον ΚΑΚ να παράσχει (άμεσα ή έμμεσα) πληροφορίες σχετικά με την κλινική ωφέλεια του συγκεκριμένου προϊόντος για την αιτούμενη ένδειξη, σύμφωνα με το έγγραφο Σημεία προς εξέταση στη αξιολόγηση των διαγνωστικών μέσων (CPMP/EWP/1119/98). Προκειμένου να εγκριθεί ένα διαγνωστικό μέσο τίθεται, μεταξύ άλλων, ως προϋπόθεση το να αποδειχθεί ότι το μέσο αυτό έχει μια σχετική επίδραση στη διαγνωστική προσέγγιση εντός του κλινικού πλαισίου διεξαγωγής της δοκιμής, εκτός εάν η επίδραση αυτή μπορεί να καταδειχθεί έμμεσα ή εμπειρικά. Δεδομένου ότι δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί η ωφέλεια αυτής καθαυτής της ακρίβειας των διαγνωστικών πληροφοριών, η αίτηση για έγκριση πρέπει να τεκμηριώνει την κλινική χρησιμότητα των πληροφοριών μέσω άμεσης αξιολόγησης στο πλαίσιο των διεξαχθεισών κλινικών δοκιμών ή εμπειρικά βάσει των δημοσιευμένων επιστημονικών στοιχείων.

3. Συζήτηση

Ο ΚΑΚ υπέβαλε την απάντησή του στον Κατάλογο Ζητημάτων της CHMP στις 29 Σεπτεμβρίου 2006. Στην απάντησή του, ο ΚΑΚ αναγνώρισε, όσον αφορά το Ζήτημα 1), ότι ο πληθυσμός των ασθενών που συμμετείχαν στις βασικές μελέτες παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό ασθενών που εκτιμάται ότι υποβάλλονται σε CE-MRI, τους οποίους περιορισμούς απέδωσε όμως στις μεθοδολογικές απαιτήσεις των βασικών μελετών ως προς την τεκμηρίωση της διαγνωστικής αποτελεσματικότητας της MRI αυξημένης αντίθεσης με Gadovist. Όσον αφορά το Ζήτημα 2), ο ΚΑΚ αναγνώρισε ότι το Gadovist δεν έχει μελετηθεί επαρκώς για καμία από τις εγκεκριμένες ενδείξεις του (περιλαμβανομένης της νέας ένδειξης «μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης στο ήπαρ και τα νεφρά») σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Κατόπιν εξέτασης της απάντησης του ΚΑΚ και αξιολόγησής της από τους εισηγητές, στις 16 Νοεμβρίου 2006, η CHMP ενέκρινε αίτημα υποβολής συμπληρωματικών πληροφοριών, βάσει του οποίου ο ΚΑΚ κλήθηκε να επεκταθεί περαιτέρω στο θέμα της κλινικής ωφέλειας και να διατυπώσει παρατηρήσεις σχετικά με τις προτεινόμενες διατυπώσεις της Ένδειξης στο τμήμα 4.1 και της Δοσολογίας στο τμήμα 4.2 της ΠΧΠ. Στην απάντησή του, ο ΚΑΚ πραγματεύτηκε το θέμα της κλινικής ωφέλειας συγκρίνοντας την ενίσχυση της σκιαγραφικής αντίθεσης στη μαγνητική τομογραφία με Gadovist και Magnevist αντίστοιχα και επεσήμανε τη διαγνωστική αποτελεσματικότητα του Gadovist. Επιπλέον, ο ΚΑΚ συμφώνησε ως προς την ακόλουθη διατύπωση που προτάθηκε από την CHMP:

Τμήμα 4.1 (Ένδειξη):

«Μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης στο ήπαρ ή τα νεφρά ασθενών με σοβαρή υποψία ή ενδείξεις εστιακών βλαβών, για την ταξινόμηση των βλαβών αυτών ως καλοηθών ή κακοηθών».

Τμήμα 4.2 (Δοσολογία):

«Το Gadovist, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν συνιστάται για χρήση σε πληθυσμό ηλικίας κάτω των 18 ετών.»

4. Πορίσματα

Λαμβανομένου υπόψη ότι το ζήτημα της κλινικής ωφέλειας διευθετήθηκε με ικανοποιητικό τρόπο και ότι ο ΚΑΚ αποδέχθηκε την προτεινόμενη διατύπωση, η CHMP εκτιμά ότι, βάσει των βασικών κλινικών μελετών σύγκρισης της ενίσχυσης της σκιαγραφικής αντίθεσης στη μαγνητική τομογραφία με Gadovist και Magnevist, τα υποβληθέντα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της επαρκούς τεκμηρίωσης της κλινικής ασφάλειας και της διαγνωστικής αποτελεσματικότητας του Gadovist στην ταξινόμηση των εστιακών ηπατικών ή νεφρικών βλαβών ως καλοηθών ή κακοηθών.

Ο ΚΑΚ ενημέρωσε τα τμήματα 4.1 και 4.2 της ΠΧΠ σύμφωνα με τις υποδείξεις της CHMP.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα,

- η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 36 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε για το Gadovist και τις συναφείς ονομασίες που παρατίθενται στο παράρτημα Ι·
- η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση της ακόλουθης συμπληρωματικής ένδειξης για το Gadovist: ***«Μαγνητική τομογραφία (MRI) αυξημένης αντίθεσης στο ήπαρ ή τα νεφρά ασθενών με σοβαρή υποψία ή ενδείξεις εστιακών βλαβών, για την ταξινόμηση των βλαβών αυτών ως καλοηθών ή κακοηθών.»***

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση (επέκταση της ένδειξης) της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ για το Gadovist και τις συναφείς ονομασίες (βλ. παράρτημα Ι).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 604,72 mg γαδοβουτρόλης (αντιστοιχεί σε 1,0 mmol γαδοβουτρόλης που περιέχει 157,25 mg γαδολινίου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Φυσικο-χημικές ιδιότητες

Ωσμωτική μοριακότητα κατά βάρος στους 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Ιξώδες στους 37°C: 4,96 mPa·s

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του ήπατος ή των νεφρών, σε ασθενείς με ισχυρή υποψία ή τεκμηριωμένη παρουσία εστιακών αλλοιώσεων ώστε αυτές οι αλλοιώσεις να κατηγοριοποιηθούν ως καλοήθειες ή κακοήθειες.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (CE-MRA).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Gadovist πρέπει να χορηγείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στον τομέα της κλινικής πρακτικής της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI)

- Γενικές πληροφορίες

Η απαιτούμενη δόση χορηγείται ενδοφλέβια ως ένεση εφόδου (bolus). Η ενισχυμένη με σκιαγραφικό MRI μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά (σε σύντομο διάστημα μετά την ένεση ανάλογα με την ακολουθία των παλμών που χρησιμοποιείται και με το πρωτόκολλο της εξέτασης).

Η βέλτιστη σκιαγράφηση παρατηρείται κατά την αρτηριακή πρώτη δίοδο για την CE-MRA και μέσα σε διάστημα περίπου 15 λεπτών μετά την ένεση του Gadovist (ο χρόνος εξαρτάται από τον τύπο της βλάβης και του ιστού) για τις ενδείξεις του ΚΝΣ. Η ενίσχυση στον ιστό διαρκεί γενικά μέχρι και 45 λεπτά μετά την ένεση του Gadovist.

Οι ακολουθίες σάρωσης T₁-προσανατολισμού είναι ιδιαίτερα κατάλληλες για εξετάσεις με σκιαγραφικό.

Η ενδαγγειακή χορήγηση των σκιαγραφικών μέσων πρέπει να γίνεται, εάν είναι δυνατόν, με τον ασθενή ξαπλωμένο. Μετά τη χορήγηση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον μισή ώρα, καθώς η εμπειρία δείχνει ότι η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρείται μέσα σε αυτό το διάστημα.

- Δοσολογία
- Ενήλικες

Ενδείξεις ΚΝΣ:

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 0,1 mmol ανά κιλό βάρους σώματος (mmol/kg ΒΣ). Αυτό αντιστοιχεί σε 0,1 ml/kg ΒΣ του διαλύματος 1,0 M.

Εάν παραμένει σοβαρή κλινική υποψία ότι υπάρχει βλάβη παρά τα μη αξιοσημείωτα ευρήματα της MRI ή αν πιο ακριβείς πληροφορίες μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπεία του ασθενούς, μπορεί να γίνει επιπλέον ένεση μέχρι και 0,2 mmol/kg ΒΣ μέσα σε 30 λεπτά από την πρώτη ένεση.

Σκιαγραφικά ενισχυμένη απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) ήπατος και νεφρών:

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 0,1 mmol ανά κιλό βάρους σώματος (mmol/kg ΒΣ). Αυτό αντιστοιχεί σε 0,1 ml/kg ΒΣ του διαλύματος 1,0 M.

CE-MRA:

Απεικόνιση ενός πεδίου απεικόνισης (FOV): 7,5 ml για σωματικό βάρος μικρότερο των 75 kg, 10 ml για σωματικό βάρος 75 kg και άνω (που αντιστοιχεί σε 0,1 - 0,15 mmol/kg ΒΣ)

Απεικόνιση >1 πεδίου απεικόνισης (FOV): 15 ml για σωματικό βάρος μικρότερο των 75 kg, 20 ml για σωματικό βάρος 75 kg και άνω (που αντιστοιχεί σε 0,2 - 0,3 mmol/kg ΒΣ)

- Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Gadovist, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν συνιστάται για χρήση σε πληθυσμό ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μη διορθωμένη υποκαλιαιμία. Σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις το Gadovist πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/ όφελους, λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν διαθέσιμα μέχρι σήμερα.

Το Gadovist πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς

- με γνωστό συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή με οικογενειακό ιστορικό συγγενούς συνδρόμου μακρού χρόνου QT
- με γνωστό ιστορικό αρρυθμιών μετά τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν την καρδιακή επαναπόλωση
- που λαμβάνουν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι γνωστό ότι παρατείνει την καρδιακή επαναπόλωση, π.χ. αντιαρρυθμικό φάρμακο τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη)

Για το Gadovist δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε μεμονωμένους ασθενείς (βλέπε λήμμα 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Εφόσον σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η απέκκριση του σκιαγραφικού μέσου καθυστερεί, σε αυτούς τους ασθενείς τα πλεονεκτήματα πρέπει να σταθμίζονται πολύ προσεκτικά έναντι των κινδύνων. Σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις, είναι σκόπιμο να απομακρυνθεί το Gadovist από το σώμα με εξωσωματική αιμοκάθαρση: για την απομάκρυνση του παράγοντα από το σώμα, πρέπει να γίνουν τουλάχιστον 3 συνεδρίες αιμοκάθαρσης μέσα σε 5 ημέρες από την ένεση.

Δεν έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα νεφρικής τοξικότητας ή επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι συνήθεις απαιτήσεις ασφάλειας για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), ειδικά ο αποκλεισμός σιδηρομαγνητικών υλικών εφαρμόζονται και όταν χρησιμοποιείται το Gadovist.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας για άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί και μετά τη χορήγηση του Gadovist. Για να είναι δυνατή η άμεση αντίδραση σε επείγουσα κατάσταση θα πρέπει να υπάρχουν φαρμακευτικά προϊόντα και εξοπλισμός (π.χ. τραχειοσωλήνας και αναπνευστήρας) σε εύκολα προσβάσιμη θέση.

Σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση, η απόφαση για χρήση του Gadovist πρέπει να ληφθεί μετά από ιδιαίτερα προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου και οφέλους. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί καθυστερημένες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (με καθυστέρηση ωρών έως και ημερών).

Όπως με όλα τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με χαμηλό επιληπτικό ουδό.

Όταν το Gadovist ενίεται μέσα σε φλέβες μικρής διαμέτρου, υπάρχει η πιθανότητα να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ερυθρότητα και οίδημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση της γαδοβουτρόλης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η επαναλαμβανόμενη δόση γαδοβουτρόλης προκάλεσε, μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (8 με 17 φορές μεγαλύτερες της διαγνωστικής δόσης) καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και θνησιμότητα του εμβρύου, αλλά όχι τερατογέννεση. Δεν είναι γνωστός ο δυνητικός κίνδυνος της μεμονομένης χορήγησης σε ανθρώπους.

Το Gadovist δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μέχρι σήμερα, η απέκκριση του Gadovist στο μητρικό γάλα δεν έχει ερευνηθεί στον άνθρωπο. Από έρευνες που έγιναν σε ζώα βρέθηκε ότι μικρές ποσότητες του Gadovist εισέρχονται στο μητρικό γάλα (λιγότερο από το 0,01% της χορηγούμενης δόσης). Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την χορήγηση της γαδοβουτρόλης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)» έως «όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)»:

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Ανεπιθύμητες ενέργειες από δεδομένα κλινικών μελετών (εμπειρία σε περισσότερους από 2900 ασθενείς)		Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
Καρδιακές διαταραχές			Καρδιακή ανακοπή,

			Ταχυκαρδία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη Παραισθησία Δυσγευσία	Παροσμία	Απώλεια συνειδήσεως, Σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές			Επιπεφικίτιδα, Οίδημα βλεφάρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια	Αναπνευστική ανακοπή, Βρογχόσπασμος, Κυάνωση, Οίδημα στοματοφάρυγγα, Βήχας, Πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση Εξάνθημα	Οίδημα προσώπου, Υπερίδρωση, Κνησμός, Ερύθημα
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή	Υπόταση	Κυκλοφορική κατέρρευση, Εξαψη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος στο σημείο της ένεσης Αντίδραση στο σημείο της ένεσης		Αίσθημα θερμότητας, Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	Αναφυλακτικό shock

Πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας:

Όχι συχνά, έχουν παρατηρηθεί μικρής διάρκειας ήπιο έως μέτριο αίσθημα ψύχους, θερμότητας ή πόνου στο σημείο της ένεσης, τα οποία σχετίζονται με τη φλεβοκέντηση ή με την ένεση του σκιαγραφικού μέσου.

Όταν η ένεση γίνει δίπλα στο αγγείο, το Gadovist μπορεί να προκαλέσει πόνο στους γύρω ιστούς που διαρκεί έως και μερικά λεπτά.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, εξάνθημα, αγγειοδιαστολή) έχουν αναφερθεί ως όχι συχνές και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας έντασης. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να εμφανιστούν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε shock. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί καθυστερημένες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (με καθυστέρηση ωρών έως και ημερών) (βλέπε παρ. 4.4)

Ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση εμφανίζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συχνότερα από άλλους.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ημερήσια εφάπαξ δόση που δοκιμάστηκε στον άνθρωπο είναι 1,5 mmol γαδοβουτρόλης/kg βάρους σώματος.

Μέχρι τώρα, κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης, δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία δηλητηρίασης από υπερδοσολογία.

Λόγω των δυνατικών επιδράσεων του Gadovist στην καρδιακή επαναπόλωση, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, είναι πιθανό να εμφανιστούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Ως προληπτικά μέτρα συνιστάται η καρδιαγγειακή παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένου του ΗΚΓ) και έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Gadovist μπορεί να απομακρυνθεί από το σώμα με εξωσωματική αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: V08C_A09

Παραμαγνητικά σκιαγραφικά μέσα

Το αποτέλεσμα της ενίσχυσης της σκιαγράφησης επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση της γαδοβουτρόλης, του μη ιονικού σύμπλοκου αποτελούμενου από γαδολίνιο(III) και από το μακροκυκλικό πρόσδεμα διυδροξυ-υδροξυμεθυλπροπυλ-τετρααζακυκλοδεκαανικό τριοξικό οξύ (βουτρόλη).

Σε κλινικές δόσεις, η γαδοβουτρόλη οδηγεί σε μείωση των χρόνων χαλάρωσης των πρωτονίων στο ιστικό ύδωρ. Σε συνθήκες 0,47_T (20_MHz), pH 7 και 40°C η παραμαγνητική επίδραση (ενίσχυση του σήματος/relaxivity) - όπως καθορίζεται από την επίδραση χρόνου χαλάρωσης T_1 - είναι περίπου 3,6 L mmol⁻¹ sec⁻¹ και ο χρόνος χαλάρωσης T_2 είναι περίπου 4 L mmol⁻¹ sec⁻¹. Εντός του φάσματος 0,47 έως 2,0 Tesla, η ενίσχυση του σήματος (relaxivity) παρουσιάζει μόνο μικρή εξάρτηση από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου.

Η γαδοβουτρόλη δεν περνά τον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επομένως δεν συσσωρεύεται στον υγρή εγκεφαλικό ιστό ή σε βλάβες που χαρακτηρίζονται από ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Με υψηλές τοπικές ιστικές συγκεντρώσεις της γαδοβουτρόλης η T_2 -επίδραση οδηγεί σε μείωση της έντασης του σήματος.

Σε μία φάσης III μελέτη αναφοράς για το ήπαρ, ο μέσος όρος της ευαισθησίας σε συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI για τους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε Gadovist, ήταν 79% και η ειδικότητα 81%, για την ανάδειξη και την κατηγοριοποίηση των υπόπτων κακώθων βλαβών του ήπατος (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς).

Σε μία φάσης III μελέτη αναφοράς για τους νεφρούς, ο μέσος όρος της ευαισθησίας ήταν 91% (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς) και 85% (ανάλυση βασισμένη σε βλάβες), για την κατηγοριοποίηση των κακώθων ή καλοήθων βλαβών των νεφρών. Ο μέσος όρος της ειδικότητας ήταν 52% σε ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς και 82% σε ανάλυση βασισμένη σε βλάβες.

Η αύξηση της ευαισθησίας στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε το Gadovist, από την προ χρήσης σκιαγραφικού MRI έως την συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI, ήταν 33% στη μελέτη για το ήπαρ (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς) και 18% στη μελέτη για τους νεφρούς (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς και σε βλάβες). Η αύξηση της ειδικότητας από την προ χρήσης σκιαγραφικού MRI έως την συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI, ήταν 9% στη μελέτη για το ήπαρ (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς), ενώ στη μελέτη για τους νεφρούς δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ειδικότητα (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς καθώς και σε βλάβες).

Όλα τα αποτελέσματα είναι μέσος όρος των αποτελεσμάτων που προήλθαν από αναλυτές τυφλοποιημένων μελετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, η γαδοβουτρόλη κατανέμεται ταχέως στον εξωκυττάριο χώρο. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα.

Η φαρμακοκινητική της γαδοβουτρόλης στον άνθρωπο είναι δοσοεξαρτώμενη. Μέχρι τα 0,4 mmol γαδοβουτρόλης/kg βάρους σώματος, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται μετά από μια πρώιμη φάση κατανομής με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 1,8 ωρών (1,3 - 2,1 ώρες), ίδιο με το ρυθμό της νεφρικής απέκκρισης. Σε δόση 0,1 mmol γαδοβουτρόλης/kg ΒΣ, μετρήθηκε μία μέση τιμή 0,59 mmol γαδοβουτρόλης/l πλάσματος 2 λεπτά μετά την ένεση και 0,3 mmol γαδοβουτρόλης/l πλάσματος 60 λεπτά μετά την ένεση. Μέσα σε δύο ώρες, περισσότερο από το 50% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα και μέσα σε 12 ώρες περισσότερο από 90% (ή 92%). Σε δόση 0,1 mmol γαδοβουτρόλης/kg ΒΣ, κατά μέσο όρο 100,3 ± 2,6 % της δόσης απεκκρίθηκε μέσα σε 72 ώρες μετά τη χορήγηση. Σε υγιή άτομα, η

νεφρική κάθαρση της γαδοβουτρώλης είναι 1,1 έως 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ και επομένως συγκρίσιμη με τη νεφρική κάθαρση της ινουλίνης, καταδεικνύοντας το γεγονός ότι η γαδοβουτρώλη απεκκρίνεται κυρίως με πειραματική διήθηση. Λιγότερο από το 0,1 % της δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Δεν ανιχνεύονται μεταβολίτες στο πλάσμα ή στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας για την ασφάλεια, τις μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη δόση και τις μελέτες γενotoξικότητας, τα προκλινικά στοιχεία δεν αναδεικνύουν κάποιοι ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγικότητας προκάλεσε στους αρουραίους καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου και στους πιθήκους και τα κουνέλια αύξηση της θνησιμότητας των εμβρύων μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (8 έως 17 φορές μεγαλύτερες της διαγνωστικής δόσης). Δεν είναι γνωστό, εάν αυτές οι επιδράσεις μπορούν να προκληθούν και από μία μεμονωμένη χορήγηση.

Σε δοσολογία παρόμοια (0,25 mmol/kg) ή αντίστοιχα υψηλότερη (1,25 mmol/kg) της μέγιστης κλινικής δοσολογίας παρουσιάστηκαν σε ζώα (σκύλους) καρδιαγγειακές επιδράσεις, οι οποίες περιελάμβαναν δοσοεξαρτώμενη παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (5% και 10% πάνω από τις τιμές της ομάδας ελέγχου) και συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (5% και 16% πάνω από τις τιμές του φυσιολογικού ορού).

Φαρμακολογικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, καθώς και κλινικές μελέτες φάσης I έδειξαν ότι το Gadovist μπορεί να αποκλείσει τους καρδιακούς διαύλους καλίου και επιδρά στην καρδιακή επαναπόλωση όταν χορηγείται σε δόσεις 3 έως 8 φορές υψηλότερες από εκείνες που συνήθως χορηγούνται στους ασθενείς. Για αυτό το λόγο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να προκαλέσει το Gadovist κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε μεμονωμένους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcobutrol sodium
Τρομεταμόλη
Υδροχλωρικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής, όπως έχει συσκευαστεί για πώληση:
3 χρόνια.

Διάρκεια ζωής μετά το άνοιγμα του περιέκτη:

Ενέσιμο διάλυμα, το οποίο δε χρησιμοποιείται σε μια εξέταση πρέπει να απορρίπτεται. Έχει αποδειχτεί ότι οι χημικές και φυσικές ιδιότητες κατά τη χρήση του προϊόντος είναι σταθερές για 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εφόσον το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρήστης φέρει την ευθύνη για το χρόνο διατήρησης κατά τη χρήση και τις συνθήκες που προηγούνται της χρήσης. Ο χρόνος διατήρησης δεν πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες στους 2 – 8° C, εκτός εάν ο περιέκτης έχει ανοιχτεί κάτω από ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

Τα ακόλουθα ισχύουν για τη χρήση της φιάλης έγχυσης που περιέχει 65 ml: μετά το άνοιγμα της φιάλης έγχυσης κάτω από άσηπτες συνθήκες, το Gadovist παραμένει σταθερό για τουλάχιστον 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του στείρου προϊόντος μετά το άνοιγμα του περιέκτη αναφέρονται στην παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 φιαλίδιο (γυαλί τύπου Ι) με πώμα (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) και καπάκι ασφαλείας από καθαρό αργίλιο με εσωτερικό και εξωτερικό βερνίκι που περιέχει 7,5 ml, 15 ml ή 30 ml ενέσιμου διαλύματος.

1 φιάλη διαλύματος για έγχυση (γυαλί τύπου ΙΙ) με πώμα (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) και καπάκι ασφαλείας από καθαρό αργίλιο με εσωτερικό και εξωτερικό βερνίκι που περιέχει 65 ml ενέσιμου διαλύματος
Μεγέθη συσκευασίας:

1 και 10 φιαλίδια

1 και 10 φιάλες

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξετάζεται οπτικά πριν από τη χρήση.

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής αλλοίωσης του χρώματος, εμφάνισης σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

Το Gadovist πρέπει να αναρροφάται μέσα στη σύριγγα από το φιαλίδιο αμέσως πριν από τη χρήση. Σκιαγραφικό μέσο που δεν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης πρέπει να απορρίπτεται.

Επιπλέον, κατά τη χρήση των φιαλών έγχυσης που περιέχουν 65 ml εφαρμόζονται τα ακόλουθα:

Το σκιαγραφικό μέσο πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενός αυτόματου εγχυτή. Ο σωλήνας από τον εγχυτή στον ασθενή (σωλήνας του ασθενή) πρέπει να αλλάζεται μετά από κάθε εξέταση.

Διάλυμα του σκιαγραφικού μέσου που απομένει στη φιάλη, οι σωλήνες σύνδεσης και όλα τα μιας χρήσης τμήματα του συστήματος του εγχυτή πρέπει να απορρίπτονται μέσα σε 8 ώρες. Οποιοσδήποτε πρόσθετες οδηγίες από τον παρασκευαστή του σχετικού εξοπλισμού πρέπει επίσης να ακολουθούνται πιστά.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24-01-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 604,72 mg γαδοβουτρόλης (αντιστοιχεί σε 1,0 mmol γαδοβουτρόλης που περιέχει 157,25 mg γαδολινίου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Φυσικο-χημικές ιδιότητες:

Ωσμωτική μοριακότητα κατά βάρος στους 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Ιξώδες στους 37°C: 4,96 mPa·s

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του ήπατος ή των νεφρών, σε ασθενείς με ισχυρή υποψία ή τεκμηριωμένη παρουσία εστιακών αλλοιώσεων ώστε αυτές οι αλλοιώσεις να κατηγοριοποιηθούν ως καλοήθειες ή κακοήθειες.

Ενίσχυση της σκιαγράφησης στην αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού (CE-MRA).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Gadovist πρέπει να χορηγείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στον τομέα της κλινικής πρακτικής της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI)

- Γενικές πληροφορίες

Η απαιτούμενη δόση χορηγείται ενδοφλέβια ως ένεση εφόδου (bolus). Η ενισχυμένη με σκιαγραφικό MRI μπορεί να ξεκινήσει αμέσως μετά (σε σύντομο διάστημα μετά την ένεση ανάλογα με την ακολουθία των παλμών που χρησιμοποιείται και με το πρωτόκολλο της εξέτασης).

Η βέλτιστη σκιαγράφηση παρατηρείται κατά την αρτηριακή πρώτη δίοδο για την CE-MRA και μέσα σε διάστημα περίπου 15 λεπτών μετά την ένεση του Gadovist (ο χρόνος εξαρτάται από τον τύπο της βλάβης και του ιστού) για τις ενδείξεις του ΚΝΣ. Η ενίσχυση στον ιστό διαρκεί γενικά μέχρι και 45 λεπτά μετά την ένεση του Gadovist.

Οι ακολουθίες σάρωσης T₁-προσανατολισμού είναι ιδιαίτερα κατάλληλες για εξετάσεις με σκιαγραφικό.

Η ενδαγγειακή χορήγηση των σκιαγραφικών μέσων πρέπει να γίνεται, εάν είναι δυνατόν, με τον ασθενή ξαπλωμένο. Μετά τη χορήγηση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον μισή ώρα, καθώς η εμπειρία δείχνει ότι η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρείται μέσα σε αυτό το διάστημα.

- Δοσολογία
- Ενήλικες

Ενδείξεις ΚΝΣ:

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 0,1 mmol ανά κιλό βάρους σώματος (mmol/kg ΒΣ). Αυτό αντιστοιχεί σε 0,1 ml/kg ΒΣ του διαλύματος 1,0 M.

Εάν παραμένει σοβαρή κλινική υποψία ότι υπάρχει βλάβη παρά τα μη αξιοσημείωτα ευρήματα της MRI ή αν πιο ακριβείς πληροφορίες μπορούν να επηρεάσουν τη θεραπεία του ασθενούς, μπορεί να γίνει επιπλέον ένεση μέχρι και 0,2 mmol/kg ΒΣ μέσα σε 30 λεπτά από την πρώτη ένεση.

Σκιαγραφικά ενισχυμένη απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) ήπατος και νεφρών:

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες είναι 0,1 mmol ανά κιλό βάρους σώματος (mmol/kg ΒΣ). Αυτό αντιστοιχεί σε 0,1 ml/kg ΒΣ του διαλύματος 1,0 M.

CE-MRA:

Απεικόνιση ενός πεδίου απεικόνισης (FOV): 7,5 ml για σωματικό βάρος μικρότερο των 75 kg, 10 ml για σωματικό βάρος 75 kg και άνω (που αντιστοιχεί σε 0,1 - 0,15 mmol/kg ΒΣ)

Απεικόνιση >1 πεδίου απεικόνισης (FOV): 15 ml για σωματικό βάρος μικρότερο των 75 kg, 20 ml για σωματικό βάρος 75 kg και άνω (που αντιστοιχεί σε 0,2 - 0,3 mmol/kg ΒΣ)

- Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Gadovist, λόγω έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δεν συνιστάται για χρήση σε πληθυσμό ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μη διορθωμένη υποκαλιαιμία. Σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις το Gadovist πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/ όφελους, λόγω των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν διαθέσιμα μέχρι σήμερα.

Το Gadovist πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς

- με γνωστό συγγενές σύνδρομο μακρού QT ή με οικογενειακό ιστορικό συγγενούς συνδρόμου μακρού χρόνου QT
- με γνωστό ιστορικό αρρυθμιών μετά τη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν την καρδιακή επαναπόλωση
- που λαμβάνουν κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι γνωστό ότι παρατείνει την καρδιακή επαναπόλωση, π.χ. αντιαρρυθμικό φάρμακο τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη)

Για το Gadovist δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε μεμονωμένους ασθενείς (βλέπε λήμμα 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια).

Εφόσον σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η απέκκριση του σκιαγραφικού μέσου καθυστερεί, σε αυτούς τους ασθενείς τα πλεονεκτήματα πρέπει να σταθμίζονται πολύ προσεκτικά έναντι των κινδύνων. Σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις, είναι σκόπιμο να απομακρυνθεί το Gadovist από το σώμα με εξωσωματική αιμοκάθαρση: για την απομάκρυνση του παράγοντα από το σώμα, πρέπει να γίνουν τουλάχιστον 3 συνεδρίες αιμοκάθαρσης μέσα σε 5 ημέρες από την ένεση.

Δεν έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που έχουν διεξαχθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα νεφρικής τοξικότητας ή επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας.

Οι συνήθεις απαιτήσεις ασφάλειας για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI), ειδικά ο αποκλεισμός σιδηρομαγνητικών υλικών εφαρμόζονται και όταν χρησιμοποιείται το Gadovist.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας για άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί και μετά τη χορήγηση του Gadovist. Για να είναι δυνατή η άμεση αντίδραση σε επείγουσα κατάσταση θα πρέπει να υπάρχουν φαρμακευτικά προϊόντα και εξοπλισμός (π.χ. τραχειοσωλήνας και αναπνευστήρας) σε εύκολα προσβάσιμη θέση.

Σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση, η απόφαση για χρήση του Gadovist πρέπει να ληφθεί μετά από ιδιαίτερα προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου και οφέλους. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί καθυστερημένες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (με καθυστέρηση ωρών έως και ημερών).

Όπως με όλα τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή σε ασθενείς με χαμηλό επιληπτικό ουδό.

Όταν το Gadovist ενίεται μέσα σε φλέβες μικρής διαμέτρου, υπάρχει η πιθανότητα να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ερυθρότητα και οίδημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση της γαδοβουτρόλης σε έγκυες γυναίκες. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, η επαναλαμβανόμενη δόση γαδοβουτρόλης προκάλεσε, μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (8 με 17 φορές μεγαλύτερες της διαγνωστικής δόσης) καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και θνησιμότητα του εμβρύου, αλλά όχι τερατογέννεση. Δεν είναι γνωστός ο δυνητικός κίνδυνος της μεμονομένης χορήγησης σε ανθρώπους.

Το Gadovist δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητο.

Μέχρι σήμερα, η απέκκριση του Gadovist στο μητρικό γάλα δεν έχει ερευνηθεί στον άνθρωπο. Από έρευνες που έγιναν σε ζώα βρέθηκε ότι μικρές ποσότητες του Gadovist εισέρχονται στο μητρικό γάλα (λιγότερο από το 0,01% της χορηγούμενης δόσης). Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται για τουλάχιστον 24 ώρες μετά την χορήγηση της γαδοβουτρόλης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν εφαρμόζεται.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)» έως «όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)»:

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

	Ανεπιθύμητες ενέργειες από δεδομένα κλινικών μελετών (εμπειρία σε περισσότερους από 2900 ασθενείς)		Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες από μετεγκριτικές αυθόρμητες αναφορές
Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
Καρδιακές διαταραχές			Καρδιακή ανακοπή,

			Ταχυκαρδία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Ζάλη Παραισθησία Δυσγευσία	Παροσμία	Απώλεια συνειδήσεως, Σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές			Επιπεφικίτιδα, Οίδημα βλεφάρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Δύσπνοια	Αναπνευστική ανακοπή, Βρογχόσπασμος, Κυάνωση, Οίδημα στοματοφάρυγγα, Βήχας, Πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Έμετος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση Εξάνθημα	Οίδημα προσώπου, Υπερίδρωση, Κνησμός, Ερύθημα
Αγγειακές διαταραχές	Αγγειοδιαστολή	Υπόταση	Κυκλοφορική κατέρρευση, Εξαψη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πόνος στο σημείο της ένεσης Αντίδραση στο σημείο της ένεσης		Αίσθημα θερμότητας, Κακουχία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις	Αναφυλακτικό shock

Πρόσθετες πληροφορίες ασφάλειας:

Όχι συχνά, έχουν παρατηρηθεί μικρής διάρκειας ήπιο έως μέτριο αίσθημα ψύχους, θερμότητας ή πόνου στο σημείο της ένεσης, τα οποία σχετίζονται με τη φλεβοκέντηση ή με την ένεση του σκιαγραφικού μέσου.

Όταν η ένεση γίνει δίπλα στο αγγείο, το Gadovist μπορεί να προκαλέσει πόνο στους γύρω ιστούς που διαρκεί έως και μερικά λεπτά.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. κνίδωση, εξάνθημα, αγγειοδιαστολή) έχουν αναφερθεί ως όχι συχνές και ήταν κυρίως ήπιες έως μέτριας έντασης. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να εμφανιστούν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε shock. Σπάνια έχουν παρατηρηθεί καθυστερημένες αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις (με καθυστέρηση ωρών έως και ημερών) (βλέπε παρ. 4.4)

Ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση εμφανίζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας συχνότερα από άλλους.

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ημερήσια εφάπαξ δόση που δοκιμάστηκε στον άνθρωπο είναι 1,5 mmol γαδοβουτρόλης/kg βάρους σώματος.

Μέχρι τώρα, κατά τη διάρκεια της κλινικής χρήσης, δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία δηλητηρίασης από υπερδοσολογία.

Λόγω των δυνατικών επιδράσεων του Gadovist στην καρδιακή επαναπόλωση, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, είναι πιθανό να εμφανιστούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Ως προληπτικά μέτρα συνιστάται η καρδιαγγειακή παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένου του ΗΚΓ) και έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Gadovist μπορεί να απομακρυνθεί από το σώμα με εξωσωματική αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: V08C A09

Παραμαγνητικά σκιαγραφικά μέσα

Το αποτέλεσμα της ενίσχυσης της σκιαγράφησης επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση της γαδοβουτρόλης, του μη ιονικού σύμπλοκου αποτελούμενου από γαδολίνιο(III) και από το μακροκυκλικό πρόσδεμα διυδροξυ-υδροξυμεθυλπροπυλ-τετρααζακυκλοδεκαανικό τριοξικό οξύ (βουτρόλη).

Σε κλινικές δόσεις, η γαδοβουτρόλη οδηγεί σε μείωση των χρόνων χαλάρωσης των πρωτονίων στο ιστικό ύδωρ. Σε συνθήκες 0,47 T (20 MHz), pH 7 και 40°C η παραμαγνητική επίδραση (ενίσχυση του σήματος/relaxivity) - όπως καθορίζεται από την επίδραση χρόνου χαλάρωσης T_1 - είναι περίπου $3,6 \text{ L mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ και ο χρόνος χαλάρωσης T_2 είναι περίπου $4 \text{ L mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Εντός του φάσματος 0,47 έως 2,0 Tesla, η ενίσχυση του σήματος (relaxivity) παρουσιάζει μόνο μικρή εξάρτηση από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου.

Η γαδοβουτρόλη δεν περνά τον ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επομένως δεν συσσωρεύεται στον υγρή εγκεφαλικό ιστό ή σε βλάβες που χαρακτηρίζονται από ανέπαφο αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Με υψηλές τοπικές ιστικές συγκεντρώσεις της γαδοβουτρόλης η T_2 -επίδραση οδηγεί σε μείωση της έντασης του σήματος.

Σε μία φάσης III μελέτη αναφοράς για το ήπαρ, ο μέσος όρος της ευαισθησίας σε συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI για τους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε Gadovist, ήταν 79% και η ειδικότητα 81%, για την ανάδειξη και την κατηγοριοποίηση των υπόπτων κακόηθων βλαβών του ήπατος (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς).

Σε μία φάσης III μελέτη αναφοράς για τους νεφρούς, ο μέσος όρος της ευαισθησίας ήταν 91% (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς) και 85% (ανάλυση βασισμένη σε βλάβες), για την κατηγοριοποίηση των κακοήθων ή καλοήθων βλαβών των νεφρών. Ο μέσος όρος της ειδικότητας ήταν 52% σε ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς και 82% σε ανάλυση βασισμένη σε βλάβες.

Η αύξηση της ευαισθησίας στους ασθενείς που χρησιμοποιήθηκε το Gadovist, από την προ χρήσης σκιαγραφικού MRI έως την συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI, ήταν 33% στη μελέτη για το ήπαρ (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς) και 18% στη μελέτη για τους νεφρούς (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς και σε βλάβες). Η αύξηση της ειδικότητας από την προ χρήσης σκιαγραφικού MRI έως την συνδυασμένη προ και μετά χρήσης σκιαγραφικού MRI, ήταν 9% στη μελέτη για το ήπαρ (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς), ενώ στη μελέτη για τους νεφρούς δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ειδικότητα (ανάλυση βασισμένη σε ασθενείς καθώς και σε βλάβες).

Όλα τα αποτελέσματα είναι μέσος όρος των αποτελεσμάτων που προήλθαν από αναλυτές τυφλοποιημένων μελετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, η γαδοβουτρόλη κατανέμεται ταχέως στον εξωκυττάριο χώρο. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα.

Η φαρμακοκινητική της γαδοβουτρόλης στον άνθρωπο είναι δοσοεξαρτώμενη. Μέχρι τα $0,4 \text{ mmol}$ γαδοβουτρόλης/kg βάρους σώματος, τα επίπεδα στο πλάσμα μειώνονται μετά από μια πρώιμη φάση κατανομής με μέσο τελικό χρόνο ημιζωής 1,8 ωρών (1,3 - 2,1 ώρες), ίδιο με το ρυθμό της νεφρικής απέκκρισης. Σε δόση $0,1 \text{ mmol}$ γαδοβουτρόλης/kg ΒΣ, μετρήθηκε μία μέση τιμή $0,59 \text{ mmol}$ γαδοβουτρόλης/l πλάσματος 2 λεπτά μετά την ένεση και $0,3 \text{ mmol}$ γαδοβουτρόλης/l πλάσματος 60 λεπτά μετά την ένεση. Μέσα σε δύο ώρες, περισσότερο από το 50% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται με τα ούρα και μέσα σε 12 ώρες περισσότερο από 90% (ή 92%). Σε δόση $0,1 \text{ mmol}$ γαδοβουτρόλης/kg ΒΣ, κατά μέσο όρο $100,3 \pm 2,6 \%$ της δόσης απεκκρίθηκε μέσα σε 72 ώρες μετά τη χορήγηση. Σε υγιή άτομα, η

νεφρική κάθαρση της γαδοβουτρώλης είναι 1,1 έως 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ και επομένως συγκρίσιμη με τη νεφρική κάθαρση της ινουλίνης, καταδεικνύοντας το γεγονός ότι η γαδοβουτρώλη απεκκρίνεται κυρίως με σπειραματική διήθηση. Λιγότερο από το 0,1 % της δόσης απεκκρίνεται με τα κόπρανα. Δεν ανιχνεύονται μεταβολίτες στο πλάσμα ή στα ούρα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας για την ασφάλεια, τις μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη δόση και τις μελέτες γενετοξικότητας, τα προκλινικά στοιχεία δεν αναδεικνύουν κάποιοι ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε τοξικολογικές μελέτες αναπαραγωγικότητας προκάλεσε στους αρουραίους καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου και στους πιθήκους και τα κουνέλια αύξηση της θνησιμότητας των εμβρύων μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (8 έως 17 φορές μεγαλύτερες της διαγνωστικής δόσης). Δεν είναι γνωστό, εάν αυτές οι επιδράσεις μπορούν να προκληθούν και από μία μεμονωμένη χορήγηση.

Σε δοσολογία παρόμοια (0,25 mmol/kg) ή αντίστοιχα υψηλότερη (1,25 mmol/kg) της μέγιστης κλινικής δοσολογίας παρουσιάστηκαν σε ζώα (σκύλους) καρδιαγγειακές επιδράσεις, οι οποίες περιελάμβαναν δοσοεξαρτώμενη παροδική αύξηση της αρτηριακής πίεσης (5% και 10% πάνω από τις τιμές της ομάδας ελέγχου) και συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (5% και 16% πάνω από τις τιμές του φυσιολογικού ορού).

Φαρμακολογικές μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας, καθώς και κλινικές μελέτες φάσης I έδειξαν ότι το Gadovist μπορεί να αποκλείσει τους καρδιακούς διαύλους καλίου και επιδρά στην καρδιακή επαναπόλωση όταν χορηγείται σε δόσεις 3 έως 8 φορές υψηλότερες από εκείνες που συνήθως χορηγούνται στους ασθενείς. Για αυτό το λόγο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να προκαλέσει το Gadovist κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes) σε μεμονωμένους ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Calcobutrol sodium
Τρομεταμόλη
Υδροχλωρικό οξύ
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής, όπως έχει συσκευαστεί για πώληση:
3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μία προγεμισμένη σύριγγα 10 ml (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) και πώμα άκρου (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) περιέχει 5 ml, 7,5 ml, 10 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μία προγεμισμένη σύριγγα 17 ml (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) και πώμα άκρου (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) περιέχει 15 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μία προγεμισμένη σύριγγα 20 ml (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) και πώμα άκρου (χλωροβουτυλικό ελαστομερές) περιέχει 20 ml ενέσιμου διαλύματος.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 και 5 προγεμισμένες σύριγγες

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξετάζεται οπτικά πριν από τη χρήση.

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής αλλοίωσης του χρώματος, εμφάνισης σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

Το Gadovist πρέπει να προετοιμάζεται αμέσως πριν από τη χρήση. Το Gadovist που δεν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια μιας εξέτασης πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 24-01-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί/Εξωτερική συσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα
Γαδοβουτρόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 604,72 mg γαδοβουτρόλης (αντιστοιχεί σε 1,0 mmol γαδοβουτρόλης που περιέχει 157,25 mg γαδολινίου).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Calcobutrol sodium, Τρομεταμόλη, Υδροχλωρικό οξύ, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

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. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

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

Μετά το πρώτο άνοιγμα, πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα εντός 24 ωρών (φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Μετά το πρώτο άνοιγμα, πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα εντός 24 ωρών (εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 – 8 °C) ή εντός 8 ωρών (εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί/Εξωτερική συσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Γαδοβουτρόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 ml περιέχει 604,72 mg γαδοβουτρόλης (αντιστοιχεί σε 1,0 mmol γαδοβουτρόλης που περιέχει 157,25 mg γαδολινίου).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Εκδοχα: Calcobutrol sodium, Τρομεταμόλη, Υδροχλωρικό οξύ, Ενέσιμο ύδωρ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

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. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/EEEE}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

7,5 ml φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα
Γαδοβουτρόλη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΕΕΕΕ}
Μετά το πρώτο άνοιγμα, πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα εντός 24 ωρών (φυλάσσεται σε θερμοκρασία 2 – 8 °C).

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

7,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Προγεμισμένες σύριγγες (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Gadovist 1,0 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Γαδοβουτρόλη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΕΕΕΕ}

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα {αριθμός}

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Gadovist 1,0mmol/ml, ενέσιμο διάλυμα

Γαδοβουτρόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το πρόσωπο που σας χορηγεί το Gadovist (τον ακτινολόγο) ή Το προσωπικό του νοσοκομείου/κέντρου μαγνητικής τομογραφίας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το GADOVIST και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το GADOVIST
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το GADOVIST
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το GADOVIST
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ GADOVIST ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Gadovist είναι ένα σκιαγραφικό μέσο για απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης, του ήπατος και των νεφρών.

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μια μορφή ιατρικής διαγνωστικής απεικόνισης, η οποία χρησιμοποιεί τη συμπεριφορά των μορίων νερού σε φυσιολογικούς και παθολογικούς ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος μαγνητών και ραδιοκυμάτων. Υπολογιστές καταγράφουν τη δραστηριότητα και τη μεταφράζουν σε εικόνες.

Παρέχεται ως διάλυμα για ενδοφλέβια ένεση. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

2. ΠΡΙΝ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ GADOVIST

Μην χρησιμοποιήσετε το GADOVIST

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη γαδοβουτρόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Gadovist (βλ. παράγραφο 6. "Τι περιέχει το Gadovist").

Προσέξτε ιδιαίτερα με το GADOVIST

- σε περίπτωση που υποφέρετε ή έχετε υποφέρει κατά το παρελθόν από αλλεργία (π.χ. αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση) ή άσθμα
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει κατά το παρελθόν αντίδραση σε σκιαγραφικά μέσα
- σε περίπτωση πολύ κακής νεφρικής λειτουργίας
- σε περίπτωση σοβαρής νόσου της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων
- σε περίπτωση που τα επίπεδα καλίου είναι χαμηλά
- εάν εσείς, ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας, έχει κάποτε παρουσιάσει προβλήματα με τον ηλεκτρικό ρυθμό της καρδιάς (σύνδρομο μακρού QT)
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει μεταβολές στο ρυθμό του καρδιακού παλμού μετά τη λήψη φαρμάκων
- σε περίπτωση που πάσχετε από παθήσεις με επιληπτικές κρίσεις ή άλλες παθήσεις του νευρικού συστήματος

Προτού σας χορηγηθεί Gadovist, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η προοριζόμενη εξέταση είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί ή όχι.

- Μετά τη χρήση του Gadovist, ενδέχεται να εκδηλωθούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις είναι πιθανές. Καθυστερημένες αντιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί (μετά από ώρες ή ημέρες) (βλ. παράγραφο 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”).
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν φέρετε καρδιακό βηματοδότη ή εάν υπάρχουν οποιαδήποτε εμφυτεύματα ή κλιπ τα οποία περιέχουν σίδηρο μέσα στο σώμα σας.
- Εάν είστε κάτω των 18 ετών, η χρήση του Gadovist δεν ενδείκνυται.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτά συμπεριλαμβάνουν ειδικά

- φάρμακα που μεταβάλλουν το ρυθμό του καρδιακού παλμού

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας ένα είστε έγκυος ή υπάρχει πιθανότητα να είστε έγκυος, καθώς το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο της κύησης εκτός εάν θεωρείται απολύτως απαραίτητο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε.

Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Gadovist.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Gadovist

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση (με βάση τη μέση ποσότητα που χορηγείται σε ένα άτομο βάρους 70 kg), δηλ. είναι ουσιαστικά ‘ελεύθερο νατρίου’.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ GADOVIST

Το Gadovist ενίεται από έναν γιατρό με μια μικρή βελόνη σε μια φλέβα. Το Gadovist χορηγείται αμέσως πριν την εξέταση μαγνητικού συντονισμού.

Μετά την ένεση, θα βρίσκεστε υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Η δόση Gadovist που είναι σωστή για εσάς εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας και από την περιοχή εξέτασης:

Μία και μόνο ένεση 0,1 millilitre Gadovist ανά kg σωματικού βάρους είναι γενικά επαρκής (αυτό σημαίνει ότι για ένα άτομο βάρους 70 kg, η δόση θα ήταν 7 millilitre). Μια συνολική δόση 0,3 millilitre Gadovist ανά kg σωματικού βάρους μπορεί να χορηγηθεί ως μέγιστη δόση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση και το χειρισμό του Gadovist παρέχονται στο τέλος του φυλλαδίου.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση GADOVIST από την κανονική:

Η υπερδοσολογία είναι απίθανη. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό, ο γιατρός θα αντιμετωπίσει οποιαδήποτε συμπτώματα που τυχόν παρουσιαστούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις, θα ελέγξει εάν η καρδιά και οι νεφροί λειτουργούν κανονικά.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Gadovist μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακάτω παρατίθενται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύμφωνα με την πιθανότητα εμφάνισής τους, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες:

Όχι συχνές: ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες: ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές πριν από την έγκριση του Gadovist:

Όχι συχνές	Σπάνιες
Κεφαλαλγία Ζάλη Μούδιασμα και μυρμηκίαση Προβλήματα με την αίσθηση της γεύσης Ναυτία Διαστολή των αιμοφόρων αγγείων Πόνος στο σημείο της ένεσης Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	Προβλήματα με την αίσθηση της όσφρησης Αναπνευστική δυσχέρεια Έμετος Κνίδωση (εξάνθημα παρόμοιο με αυτό που προκαλείται από τσουκνίδα) Δερματικό εξάνθημα Χαμηλή πίεση του αίματος Αλλεργικού τύπου αντίδραση

Παροδικό ήπιο αίσθημα ψύχους, θερμότητας ή πόνου στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν 'όχι συχνά' κατά τη διάρκεια ή μετά την ένεση του Gadovist.

Το Gadovist μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο διάρκειας μερικών λεπτών σε περίπτωση ένεσης πίσω από τη φλέβα.

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την έγκριση του Gadovist:

Σπάνιες
Καρδιακή ανακοπή, ταχυπαλμία Απώλεια συνείδησης, σπασμοί Επιπεφυκίτιδα, οίδημα των βλεφάρων Αναπνευστική δυσχέρεια (βρογχόσπασμος, οίδημα του λάρυγγα), αναπνευστική ανακοπή, μπλε χείλη, βήχας, παρμός Οίδημα του προσώπου, υπερβολική εφίδρωση, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος Λιποθυμία, έξαψη Αίσθημα θερμότητας, αδιαθεσία Σοβαρή αλλεργικού τύπου αντίδραση (shock)

Όπως και με άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρουσιαστούν **αλλεργικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις** (υπερευαισθησία και αναφυλαξία), συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων (shock), οι οποίες χρειάζονται άμεση ιατρική παρέμβαση. Ήπιο οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, βήχας, κνησμός, καταρροή, παρμός και κνίδωση (εξάνθημα παρόμοιο με αυτό που προκαλείται από τσουκνίδα) μπορεί να αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις σοβαρής αντίδρασης υπό εξέλιξη.

Ενημερώστε το προσωπικό του τμήματος μαγνητικής τομογραφίας αμέσως, σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή αναπνευστική δυσχέρεια.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν καθυστερημένες αλλεργικές αντιδράσεις, ώρες έως και αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση του Gadovist. Σε περίπτωση που σας συμβεί αυτό, ενημερώστε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ GADOVIST

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Gadovist μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το GADOVIST

- Η δραστική ουσία είναι η γαδοβουτρόλη 604,72 mg που αντιστοιχεί σε 1 mmol/ml
- Τα άλλα συστατικά είναι calcobutrol sodium, τρομεταμόλη, υδροχλωρικό οξύ και ενέσιμο ύδωρ.

1 φιαλίδιο με 7,5 ml διαλύματος περιέχει 4535 mg γαδοβουτρόλης.

1 φιαλίδιο με 15 ml διαλύματος περιέχει 9070 mg γαδοβουτρόλης.

1 φιαλίδιο με 30 ml διαλύματος περιέχει 18141 mg γαδοβουτρόλης.

1 φιάλη έγχυσης με 65 ml διαλύματος περιέχει 39307 mg γαδοβουτρόλης.

Εμφάνιση του GADOVIST και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Gadovist είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Τα περιεχόμενα των συσκευασιών είναι:

1 ή 10 φιαλίδια ενέσεων με 7,5, 15 ή 30 ml ενέσιμου διαλύματος

1 ή 10 φιάλες έγχυσης με 65 ml ενέσιμου διαλύματος (σε φιάλη έγχυσης 100 ml)

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Παραγωγός:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 13342 Berlin, Γερμανία

Τηλ.: +49 30 468-1111

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία	Gadovist
Βέλγιο	Gadovist
Δανία	Gadovist
Φινλανδία	Gadovist
Γαλλία	Gadovist
Γερμανία	Gadovist
Ελλάδα	Gadovist
Ιρλανδία	Gadovist
Ιταλία	Gadovist
Λουξεμβούργο	Gadovist
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)	Gadovist
Νορβηγία	Gadovist
Πορτογαλία	Gadovist
Ισπανία	Gadovist
Σουηδία	Gadovist
Ηνωμένο Βασίλειο	Gadovist

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}. [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

- Πριν την ένεση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση.

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής αλλοίωσης του χρώματος, εμφάνισης σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

- Χειρισμός

Φιαλίδια

Το Gadovist δεν πρέπει να αντλείται στη σύριγγα από το φιαλίδιο παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση. Κάθε σκιαγραφικό μέσο που δεν χρησιμοποιήθηκε σε μία εξέταση πρέπει να απορρίπτεται.

Περιέκτες μεγάλου όγκου

Επιπλέον, κατά τη χρήση των φιαλών έγχυσης που περιέχουν 65 ml εφαρμόζονται τα ακόλουθα:

Το σκιαγραφικό μέσο πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενός αυτόματου εγχυτή. Ο σωλήνας από τον εγχυτή στον ασθενή (σωλήνας του ασθενή) πρέπει να αλλάζεται μετά από κάθε εξέταση.

Διάλυμα του σκιαγραφικού μέσου που απομένει στη φιάλη, οι σωλήνες σύνδεσης και όλα τα μιας χρήσης τμήματα του συστήματος του εγχυτή πρέπει να απορρίπτονται μέσα σε 8 ώρες. Οποιοσδήποτε πρόσθετες οδηγίες από τον παρασκευαστή του σχετικού εξοπλισμού πρέπει επίσης να ακολουθούνται πιστά.

Κάθε διάλυμα που δεν χρησιμοποιήθηκε σε μία εξέταση πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Gadovist παρέχονται στην παράγραφο 3 φύλλου οδηγιών.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Gadovist 1,0mmol/ml, ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα

Γαδοβουτρόλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το πρόσωπο που σας χορηγεί το Gadovist (τον ακτινολόγο) ή
Το προσωπικό του νοσοκομείου/κέντρου μαγνητικής τομογραφίας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το GADOVIST και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το GADOVIST
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το GADOVIST
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
6. Πώς να φυλάσσεται το GADOVIST
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ GADOVIST ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Gadovist είναι ένα σκιαγραφικό μέσο για απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης, του ήπατος και των νεφρών.

Η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού είναι μια μορφή ιατρικής διαγνωστικής απεικόνισης, η οποία χρησιμοποιεί τη συμπεριφορά των μορίων νερού σε φυσιολογικούς και παθολογικούς ιστούς. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος μαγνητών και ραδιοκυμάτων. Υπολογιστές καταγράφουν τη δραστηριότητα και τη μεταφράζουν σε εικόνες.

Παρέχεται ως διάλυμα για ενδοφλέβια ένεση. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

2. ΠΡΙΝ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΘΕΙ ΤΟ GADOVIST

Μην χρησιμοποιήσετε το GADOVIST

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη γαδοβουτρόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Gadovist (βλ. παράγραφο 6. “Τι περιέχει το Gadovist”).

Προσέξτε ιδιαίτερα με το GADOVIST

- σε περίπτωση που υποφέρετε ή έχετε υποφέρει κατά το παρελθόν από αλλεργία (π.χ. αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση) ή άσθμα
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει κατά το παρελθόν αντίδραση σε σκιαγραφικά μέσα
- σε περίπτωση πολύ κακής νεφρικής λειτουργίας
- σε περίπτωση σοβαρής νόσου της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων
- σε περίπτωση που τα επίπεδα καλίου είναι χαμηλά
- εάν εσείς, ή κάποιο μέλος της οικογένειάς σας, έχει κάποτε παρουσιάσει προβλήματα με τον ηλεκτρικό ρυθμό της καρδιάς (σύνδρομο μακρού QT)
- σε περίπτωση που έχετε παρουσιάσει μεταβολές στο ρυθμό του καρδιακού παλμού μετά τη λήψη φαρμάκων

- σε περίπτωση που πάσχετε από παθήσεις με επιληπτικές κρίσεις ή άλλες παθήσεις του νευρικού συστήματος

Προτού σας χορηγηθεί Gadovist, ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η προοριζόμενη εξέταση είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί ή όχι.

- Μετά τη χρήση του Gadovist, ενδέχεται να εκδηλωθούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις είναι πιθανές. Καθυστερημένες αντιδράσεις έχουν επίσης παρατηρηθεί (μετά από ώρες ή ημέρες) (βλ. παράγραφο 4 “Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες”).
- Ενημερώστε το γιατρό σας εάν φέρετε καρδιακό βηματοδότη ή εάν υπάρχουν οποιαδήποτε εμφυτεύματα ή κλιπ τα οποία περιέχουν σίδηρο μέσα στο σώμα σας.
- Εάν είστε κάτω των 18 ετών, η χρήση του Gadovist δεν ενδείκνυται.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Αυτά συμπεριλαμβάνουν ειδικά

- φάρμακα που μεταβάλλουν το ρυθμό του καρδιακού παλμού

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε το γιατρό σας ένα είστε έγκυος ή υπάρχει πιθανότητα να είστε έγκυος, καθώς το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο της κύησης εκτός εάν θεωρείται απολύτως απαραίτητο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε.

Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Gadovist.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του GADOVIST

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δόση (με βάση τη μέση ποσότητα που χορηγείται σε ένα άτομο βάρους 70 kg), δηλ. είναι ουσιαστικά ‘ελεύθερο νατρίου’.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ GADOVIST

Το Gadovist ενίεται από έναν γιατρό με μια μικρή βελόνη σε μια φλέβα. Το Gadovist χορηγείται αμέσως πριν την εξέταση μαγνητικού συντονισμού.

Μετά την ένεση, θα βρίσκεστε υπό παρακολούθηση για τουλάχιστον 30 λεπτά.

Η δόση Gadovist που είναι σωστή για εσάς εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας και από την περιοχή εξέτασης:

Μία και μόνο ένεση 0,1 millilitre Gadovist ανά kg σωματικού βάρους είναι γενικά επαρκής (αυτό σημαίνει ότι για ένα άτομο βάρους 70 kg, η δόση θα ήταν 7 millilitre). Μια συνολική δόση 0,3 millilitre Gadovist ανά kg σωματικού βάρους μπορεί να χορηγηθεί ως μέγιστη δόση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση και το χειρισμό του Gadovist παρέχονται στο τέλος του φυλλαδίου.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση GADOVIST από την κανονική:

Η υπερδοσολογία είναι απίθανη. Σε περίπτωση που συμβεί αυτό, ο γιατρός θα αντιμετωπίσει οποιαδήποτε συμπτώματα που τυχόν παρουσιαστούν. Σε ορισμένες περιπτώσεις, θα ελέγξει εάν η καρδιά και οι νεφροί λειτουργούν κανονικά.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Gadovist μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Παρακάτω παρατίθενται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, σύμφωνα με την πιθανότητα εμφάνισής τους, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες:

Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$

Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές πριν από την έγκριση του Gadovist:

Όχι συχνές	Σπάνιες
Κεφαλαλγία Ζάλη Μούδιασμα και μυρμηκίαση Προβλήματα με την αίσθηση της γεύσης Ναυτία Διαστολή των αιμοφόρων αγγείων Πόνος στο σημείο της ένεσης Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	Προβλήματα με την αίσθηση της όσφρησης Αναπνευστική δυσχέρεια Έμετος Κνίδωση (εξάνθημα παρόμοιο με αυτό που προκαλείται από τσουκνίδα) Δερματικό εξάνθημα Χαμηλή πίεση του αίματος Αλλεργικού τύπου αντίδραση

Παροδικό ήπιο αίσθημα ψύχους, θερμότητας ή πόνου στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκαν ‘όχι συχνά’ κατά τη διάρκεια ή μετά την ένεση του Gadovist.

Το Gadovist μπορεί να προκαλέσει τοπικό πόνο διάρκειας μερικών λεπτών σε περίπτωση ένεσης πίσω από τη φλέβα.

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την έγκριση του Gadovist:

Σπάνιες
Καρδιακή ανακοπή, ταχυπαλμία Απώλεια συνείδησης, σπασμοί Επιπεφυκίτιδα, οίδημα των βλεφάρων Αναπνευστική δυσχέρεια (βρογχόσπασμος, οίδημα του λάρυγγα), αναπνευστική ανακοπή, μπλε χείλη, βήχας, παρμός Οίδημα του προσώπου, υπερβολική εφίδρωση, κνησμός, ερυθρότητα του δέρματος Λιποθυμία, έξαψη Αίσθημα θερμότητας, αδιαθεσία Σοβαρή αλλεργικού τύπου αντίδραση (shock)

Όπως και με άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, σε σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να παρουσιαστούν **αλλεργικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις** (υπερευαισθησία και αναφυλαξία), συμπεριλαμβανομένων σοβαρών αντιδράσεων (shock), οι οποίες χρειάζονται άμεση ιατρική παρέμβαση. Ήπιο οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού, βήχας, κνησμός, καταρροή, παρμός και κνίδωση (εξάνθημα παρόμοιο με αυτό που προκαλείται από τσουκνίδα) μπορεί να αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις σοβαρής αντίδρασης υπό εξέλιξη.

Ενημερώστε το προσωπικό του τμήματος μαγνητικής τομογραφίας αμέσως, σε περίπτωση που παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή αναπνευστική δυσχέρεια.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν καθυστερημένες αλλεργικές αντιδράσεις, ώρες έως και αρκετές ημέρες μετά τη χορήγηση του Gadovist. Σε περίπτωση που σας συμβεί αυτό, ενημερώστε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή τον ακτινολόγο σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ GADOVIST

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Gadovist μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το GADOVIST

- Η δραστική ουσία είναι η γαδοβουτρόλη 604,72 mg που αντιστοιχεί σε 1 mmol/ml
- Τα άλλα συστατικά είναι calcobutrol sodium, τρομεταμόλη, υδροχλωρικό οξύ και ενέσιμο ύδωρ.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 5,0 ml διαλύματος περιέχει 3023 mg γαδοβουτρόλης.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 7,5 ml διαλύματος περιέχει 4535 mg γαδοβουτρόλης.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 10 ml διαλύματος περιέχει 6047 mg γαδοβουτρόλης.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 15 ml διαλύματος περιέχει 9070 mg γαδοβουτρόλης.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 20 ml διαλύματος περιέχει 12094 mg γαδοβουτρόλης.

Εμφάνιση του GADOVIST και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Gadovist είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Τα περιεχόμενα των συσκευασιών είναι:

1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες με 5, 7,5, 10 ml ενέσιμου διαλύματος (σε προγεμισμένη σύριγγα 10 ml)

1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες με 15 ml ενέσιμου διαλύματος (σε προγεμισμένη σύριγγα 17 ml)

1 ή 5 προγεμισμένες σύριγγες με 20 ml ενέσιμου διαλύματος

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας:

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Παραγωγός:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Γερμανία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

Αυστρία	Gadovist
Βέλγιο	Gadovist
Δανία	Gadovist
Φινλανδία	Gadovist
Γαλλία	Gadovist
Γερμανία	Gadovist
Ελλάδα	Gadovist
Ιρλανδία	Gadovist
Ιταλία	Gadovist
Λουξεμβούργο	Gadovist
Κάτω Χώρες (Ολλανδία)	Gadovist
Νορβηγία	Gadovist
Πορτογαλία	Gadovist
Ισπανία	Gadovist
Σουηδία	Gadovist
Ηνωμένο Βασίλειο	Gadovist

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE}. [Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο].

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

- Πριν την ένεση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Το προϊόν πρέπει να επιθεωρείται οπτικά πριν τη χρήση.

Το Gadovist δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής αλλοίωσης του χρώματος, εμφάνισης σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

- Χειρισμός

Το Gadovist δεν πρέπει να προετοιμάζεται παρά μόνο αμέσως πριν τη χρήση. Το Gadovist που δεν χρησιμοποιήθηκε σε μία εξέταση πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε διάλυμα που δεν χρησιμοποιήθηκε σε μία εξέταση πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Gadovist παρέχονται στην παράγραφο 3 φύλλου οδηγιών.