

## **Prilog III.**

### **Izmjene i dopune odgovarajućih dijelova informacija o lijeku**

*Napomena:*

Ove izmjene i dopune odgovarajućih dijelova informacija o lijeku rezultat su arbitražnog postupka.

Informacije o lijeku mogu, prema potrebi, naknadno ažurirati nadležna tijela u zemljama članicama u suradnji s referentnom zemljom članicom, sukladno postupcima utvrđenima u poglavlju 4. glave III. Direktive 2001/83/EZ.

## **Izmjene i dopune odgovarajućih dijelova informacija o lijeku**

Postojeće informacije o lijeku treba prilagoditi (umetnuti, zamijeniti ili izbrisati tekst, kako je prikladno) kako bi odgovarale dogovorenom tekstu koji je naveden niže.

### **Gadoteratna kiselina, gadobutrol, gadoteridol za intravensku primjenu**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

- Dio 4.1 Terapijske indikacije

<Naziv lijeka> se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta.

- Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

### **Gadoteratna kiselina za intraartikularnu primjenu**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

- Dio 4.1 Terapijske indikacije

<Naziv lijeka> se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta.

- Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe.

### **Gadopentetatna kiselina za intraartikularnu primjenu**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

- Dio 4.1 Terapijske indikacije

<Naziv lijeka> se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta i kad se ne može primijeniti drugi odobreni lijek.

- Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe.

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nakon intravenske primjene <djelatna tvar (INN)>, gadolinij se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u tijelu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenju snimci mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke posljedice nisu poznate. Zadržavanje gadolinija u mozgu nije zabilježeno kod intraartikularne primjene. Potrebno je procijeniti moguće dijagnostičke prednosti primjene <djelatna tvar (INN)> u bolesnika u kojih će biti potrebna ponovljena snimanja u odnosu na potencijal gadolinija da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

- 5.2 Farmakokinetička svojstva

<Djelatna tvar (INN)> je linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo. Ispitivanja su pokazala da se nakon izloženosti gadolinijskom kontrastnom sredstvu primijenjenom intravenski u značajno višim dozama nego kod intraartikularnih pripravaka, gadolinij zadržava u tijelu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, to može uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenim snimkama mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje intenziteta signala i neklinički podaci pokazuju da se gadolinij oslobađa iz linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

#### **Uputa o lijeku**

- Dio 2: Što morate znati prije nego primite <naziv lijeka>
  - Nakupljanje u tijelu

<Naziv lijeka> djeluje zato što sadrži metal koji se naziva gadolinij. Ispitivanja su pokazala da male količine gadolinija mogu ostati u tijelu, uključujući i mozak.

To nije bilo opaženo nakon primjene malih količina koje se daju injekcijom u zglob.

#### **Gadoksetatna kiselina za intravensku primjenu**

##### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

- Dio 4.1 Terapijske indikacije

<Naziv lijeka> je indiciran za otkrivanje fokalnih lezija u jetri i pruža informacije o prirodi lezija pri snimanju T1-mjerenju snimke magnetskom rezonancijom (MR).

<Naziv lijeka> se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta i kad su potrebne snimke iz kasne faze.

Ovaj lijek namijenjen je za dijagnostičku uporabu samo putem intravenske primjene.

- Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nakon primjene <djelatna tvar (INN)>, gadolinij se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u tijelu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenoj snimci mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke posljedice nisu poznate. Potrebno je procijeniti moguće dijagnostičke prednosti primjene <djelatna tvar (INN)> u bolesnika u kojih će biti potrebna ponovljena snimanja u odnosu na potencijal gadolinija da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

- 5.2 Farmakokinetička svojstva

<Djelatna tvar (INN)> je linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo. Ispitivanja su pokazala da se nakon izlaganja gadolinijskom kontrastnom sredstvu, gadolinij zadržava u tijelu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, to može uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenim snimkama mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje intenziteta signala i neklinički podaci pokazuju da se gadolinij oslobađa iz linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

### Uputa o lijeku

- Dio 2: Što morate znati prije nego primite <naziv lijeka>
  - Nakupljanje u tijelu

<Naziv lijeka> djeluje zato što sadrži metal koji se naziva gadolinij. Ispitivanja su pokazala da male količine gadolinija mogu ostati u tijelu, uključujući i mozak. Nisu opažene nuspojave zbog gadolinija koji zaostaje u mozgu.

### **Gadobenatna kiselina za intravensku primjenu (ograničenje indikacije – iz informacija o lijeku moraju se ukloniti sve reference na druge indikacije)**

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

##### Dio 4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

<Naziv lijeka> je paramagnetsko kontrastno sredstvo za primjenu u dijagnostičkom snimanju magnetskom rezonancijom (MR) ~~indicirano za: jetre u odraslih i djece (starije od 2 godine).~~

- ~~MR mozga i kralježnice u odraslih i djece u dobi iznad 2 godine, gdje pojačava detekciju lezija i osigurava dodatne dijagnostičke informacije uz one dobivene s MR-om bez pojačanja signala (vidjeti dio 5.1).~~
- ~~MR oslikavanje cijelog tijela u odraslih i djece (u dobi iznad 2 godine), uključujući područje glave i vrata, prostor toraksa (uključujući srce i dojke u žena) abdomena (gušteraču i jetru), abdomena (gastrointestinalnog trakta), retroperitoneuma (bubrezi, adrenalne žlijezde), pelvisa (prostata, mokraćni mjehur i maternica) i mišićno-koštanog sustava gdje poboljšava identifikaciju abnormalnih struktura ili lezija i pomaže u razlikovanju normalnog od patoloških tkiva (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).~~
- ~~MR angiografija (MRA) za procjenu stenoze, okluzije i kolateralna u odraslih i djece (u dobi iznad 2 godine).~~
- ~~Specifične primjene u srcu uključuju mjerenje perfuzije miokarda pod farmakološkim stresnim uvjetima i dijagnostici funkcije („odgođeno poboljšanje“).~~

<Naziv lijeka> se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta i kad su potrebne snimke iz kasne faze.

• Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Ciljni organ	Preporučena doza
Mozak i kralješnica	0,1 mmol/kg tjelesne težine (0,2 ml/kg 0.5 M otopine)
Jetra, bubrezi, urinarni trakt, adrenalne žlijezde	0,05 mmol/kg tjelesne težine (0,1 ml/kg 0.5 M otopine)
MR angiografija	0,1 mmol/kg tjelesne težine (0,2 ml/kg 0.5 M otopine)
Područje glave i vrata, prostor toraksa (uključujući srce i dojke u žena), abdomena (gastrointestinalni trakt uključujući gušteraču), pelvisa (prostata, mokraćni mjehur i maternica) i mišićno-koštani sustav	0,1 mmol/kg tjelesne težine (0,2 ml/kg 0.5 M otopine)
MR srca • procjena mase srca ili funkcije miokarda • procjena perfuzije miokarda	- 0,1 mmol/kg tjelesne težine, primijenjene kao jednokratna bolus injekcija od 0,2 ml/kg 0.5 M otopine. Dvije zasebne injekcije 0.05 mmol/kg tjelesne težine (svaka odgovara 0,1 ml/kg 0.5 M otopine) za vrijeme oslikavanja pod opterećenjem i u mirovanju.

Preporučena doza <djelatna tvar (INN)> u odraslih bolesnika i djece je 0,05 mmol/kg tjelesne težine (0,1 ml/kg 0,5 molarne otopine). Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

(...)

Dobivanje prikaza nakon kontrasta:

Jetra	Dinamičko oslikavanje:	Neposredno nakon bolus injekcije.
	Odgođeno oslikavanje:	između 40 i 120 minuta nakon injekcije, ovisno o potrebama snimanja u pojedinom slučaju.
Mozak i kralješnica	Do 60 minuta nakon primjene.	
MRA	Neposredno nakon primjene, s odgođenim prikazom izračunatim na temelju testnog bolusa ili tehnike automatske detekcije bolusa. Ako se ne primijeni automatska kontrastna detekcija pulsne sekvencije za vremensko usklađivanje bolusa, tada je potrebno primijeniti testnu bolus injekciju sa sredstvom $\leq 2$ ml, kako bi se izračunalo odgovarajuće odgađanje prikaza.	
Dojke	T1-mjerena, dinamička akvizicija s vremenskom razlučivosti od 2 minute ili manje prije injekcije kontrasta te ponovljena nekoliko puta tijekom perioda od 5-8 minuta nakon brze intravenske bolus injekcije kontrasta.	
Druga područja tijela	T1-mjerena sekvenca, kao akvizicija dinamičkog ili statičkog odgođenog oslikavanja.	

**Posebne populacije**

Oštećenje funkcije bubrega

(...)

Ako se ne može izbjeći primjena <Naziv lijeka>, doza ne smije prekoračiti 0,1 mmol/kg tjelesne težine kad se primjenjuje za magnetsku rezonanciju (MR) mozga i kralježnične moždine, MR angiografiju, MR dojke ili MR cijelog tijela i ne smije prekoračiti 0,05 mmol/kg tjelesne težine kad se primjenjuje za MR jetre, bubrega, mokraćnog sustava ili adrenalnih žlijezdi. Tijekom snimanja ne smije se primijeniti više od jedne doze osim za MR prikaz perfuzije miokarda pri kojoj se smiju primijeniti dvije zasebne doze od 0,05 mmol/kg tjelesne težine tijekom jednog pregleda. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primjeni, injekcije <Naziv lijeka> se ne smiju ponavljati osim ako je interval između injekcija najmanje 7 dana.

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nakon primjene <djelatna tvar (INN)>, gadolinij se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u tijelu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenju snimci mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke posljedice nisu poznate. Potrebno je procijeniti moguće dijagnostičke prednosti primjene <djelatna tvar (INN)> u bolesnika u kojih će biti potrebna ponovljena snimanja u odnosu na potencijal gadolinija da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

- 5.2 Farmakokinetička svojstva

<Djelatna tvar (INN)> je linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo. Ispitivanja su pokazala da se nakon izlaganja gadolinijskom kontrastnom sredstvu, gadolinij zadržava u tijelu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, to može uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenim snimkama mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje intenziteta signala i neklinički podaci pokazuju da se gadolinij oslobađa iz linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

## Uputa o lijeku

- Dio 1 Što je <Naziv lijeka> i za što se koristi

<Naziv lijeka> je specijalna boja (ili kontrastno sredstvo) koja sadrži rijetki zemljani metal, gadolinij, i pojačava prikaze jetre mozga/kralježnice, arterija i drugih područja tijela tijekom pregleda magnetskom rezonancijom. Pomaže liječniku u otkrivanju bilo kakvih promjena na jetri mozgu/kralježnici, arterijama ili drugim dijelovima Vašeg tijela. Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

<Naziv lijeka> je odobren za primjenu u djece starije od dvije godine.

- Dio 2: Što morate znati prije nego primite <naziv lijeka>
  - Nakupljanje u tijelu

<Naziv lijeka> djeluje zato što sadrži metal koji se naziva gadolinij. Ispitivanja su pokazala da male količine gadolinija mogu ostati u tijelu, uključujući i mozak. Nisu opažene nuspojave zbog gadolinija koji zaostaje u mozgu.

- Dio 3: Kako primjenjivati <Naziv lijeka>

<Naziv lijeka> se ubrizgava u venu, obično ruke, neposredno prije pregleda MR-om. Količina koja će Vam biti ubrizgana u mililitrima ovisi o Vašoj tjelesnoj težini u kilogramima.

**Preporučena doza je:**

**MR oslikavanje mozga/kralješnice:** 0,2 ml po kilogramu tjelesne težine

**MRI oslikavanje arterija:** 0,2 ml po kilogramu tjelesne težine

**MR oslikavanje jetre, bubrega, urinarnog trakta ili adrenalnih žlijezdi:** 0,1 ml po kilogramu tjelesne težine

**MR oslikavanje dojki, srca ili drugih područja tijela:** 0,2 ml po kilogramu tjelesne težine

- dio za zdravstvene radnike:

Dobivanje prikaza nakon kontrasta:

<u>Jetra</u>	<u>Dinamičko oslikavanje:</u>	<u>Neposredno nakon bolus injekcije.</u>
	<u>Odgođeno oslikavanje:</u>	<i>između 40 i 120 minuta nakon injekcije, ovisno o potrebama snimanja u pojedinom slučaju.</i>
<u>Mozak i kralješnica</u>		<i>Do 60 minuta nakon primjene.</i>
<u>MRA</u>		<i>Neposredno nakon primjene, s odgođenim prikazom izračunatim na temelju testnog bolusa ili tehnike automatske detekcije bolusa. Ako se ne primijeni automatska kontrastna detekcija pulsne sekvencije za vremensko usklađivanje bolusa, tada je potrebno primijeniti testnu bolus injekciju sa sredstvom <math>\leq 2</math> ml, kako bi se izračunalo odgovarajuće odgađanje prikaza.</i>
<u>Dojke</u>		<i>T1-mjerena, dinamička akvizicija s vremenskom razlučivosti od 2 minute ili manje prije injekcije kontrasta te ponovljena nekoliko puta tijekom perioda od 5-8 minuta nakon brze intravenske bolus injekcije kontrasta.</i>
<u>Druga područja tijela</u>		<i>T1-mjerena sekvenca, kao akvizicija dinamičkog ili statičkog odgođenog oslikavanja.</i>

**Preporučuje se da se kod svih bolesnika prije primjene <Naziv lijeka> napravi probir za bubrežnu disfunkciju pomoću laboratorijskih testova.**

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom nekih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Bolesnici koji se podvrgavaju transplantaciji jetre su pod pojačanim rizikom jer je incidencija akutnog zatajenja bubrega visoka u ovoj skupini. Budući da postoji mogućnost da se NSF može javiti s <Naziv lijeka>, mora ga se izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega te u bolesnika koji su u perioperativnom razdoblju transplantacije jetre, osim ako su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti s MR-om bez kontrastnog pojačanja. Ako se ne može izbjeći primjena <Naziv lijeka>, doza ne smije prekoračiti 0,1 mmol/kg tjelesne težine kada se koristi za MR mozga i kralješnice, angiografiju, MR oslikavanje dojki ili MR oslikavanje cijelog tijela i ne smije preći 0,05 mmol/kg tjelesne težine kada se koristi za MR jetre, bubrega, urinarnog trakta ili adrenalnih žlijezdi. Ne smije se primijeniti više od jedne doze tijekom pregleda, osim za MR oslikavanje kardijalne perfuzije gdje se mogu primijeniti dvije zasebne doze od 0,05 mmol/kg tjelesne težine prilikom jedne pretrage. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primjeni, injekcije <Naziv lijeka> se ne smiju ponavljati osim ako je interval između injekcija najmanje 7 dana.