

I LISA

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE JA
MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIHKMESRIIGITI**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
AT – Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
AT – Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
BE – Belgia	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
BE – Belgia	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
DA – Taani	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
DA – Taani	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
DE – Saksamaa	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
DE – Saksamaa	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
EL – Kreeka	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
EL – Kreeka	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
ES – Hispaania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
ES – Hispaania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
FI – Soome	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
FI – Soome	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
FR – Prantsusmaa	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
FR – Prantsusmaa	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
IRE – Iirimaa	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
IRE – Iirimaa	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
IT – Itaalia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
IT – Itaalia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
LU – Luksemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgia	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
LU – Luksemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgia	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
NL – Madalmaad	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Väljamõeldud nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
NL – Madalmaad	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
NO – Norra	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
NO – Norra	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
PT – Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
SV – Rootsi	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
SV – Rootsi	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Saksamaa	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne
UK – Ühendkuningriik	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus	Intravenoosne
UK – Ühendkuningriik	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Süstelahus eeltäidetud süstlas	Intravenoosne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

GADOBUTROOLI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

1. Sissejuhatus ja taust

Gadovist sisaldab gadobutrooli, mis on kontrastsust suurendavate omadustega neutraalne makrotsükliline gadoliiniumikompleks, mida kasutatakse magnetresonantstomograafias (MRI). MRI on meetod, mida kasutatakse laialdaselt difuussete maksahaiguste hindamiseks ja avastamiseks ning koldeliste maksahaiguste täpsemaks iseloomustamiseks. Gd-põhiseid kontrastaineid manustatakse sageli enne suurendatud kontrastsusega dünaamilist maksa MRI-d ning see võib parandada koldeliste maksakahjustuste avastamist ja liigitamist.

MRI meetodid on omandanud üha suurema tähtsuse ka neerude patoloogiate uurimisel, eriti koos kontrastaine kasutamisega, mis võimaldab hinnata neerude perfusiooni erinevaid seisundeid. Pärast Gadovisti intravenoosset boolussüsti võib MRI abil saada elundi hüper- või hüpopperfusiooni ja kahjustuste kohta tähtsat teavet, mis võimaldab paremini eristada patoloogilisi protsesse ja iseloomustada neerude massi ja neerude neoplasmide staadiume.

Gadovist sisaldab mittespetsiifilisi madala molekulmassiga rakuväliseid gadoliiniumi kelaate ja on saadaval ravimvormina 1,0 mmol gadoliiniumi/ml ja osmolaalsusega 1603 milliosmolit/kg H₂O kohta temperatuuril 37 °C. Gadovist oli esimene paramagnetiline kontrastaine, mis töötati välja 1,0 moolilise lahusega, mis nõuab seega suuremat annust väiksemas manustatavas koguses.

Gadovist 1,0 mmol/ml (INN gadobutrool) kiideti Saksamaal heaks **“kaela ja lülisamba kontrastsust suurendava ainenäidustuse magnetresonantstomograafias”** 2000. aasta jaanuaris ja seejärel 2000. aasta juunis ELis ja Norras vastastikuse tunnustamise menetluse kaudu. 2003. aasta novembris laiendati seda näidustust **“kontrastsuse suurendamisele magnetresonantsangiograafias”**.

2. Esildusmenetlus

2005. aasta juunis alustati vastastikuse tunnustamise menetlust, milles Saksamaa oli viiteliikmesriik, II tüüpi teisendi lisamiseks, et lisada näidustus **„MRI kontrastsuse suurendamine muudes kehapiirkondades: maks, neerud”** ja järgmise annuse ja manustamis/annustamisviisi lisamiseks: **“Muude kehapiirkondade suurendatud kontrastsusega MRI: täiskasvanute soovituslik annus on 0,1 mmol kehamaassi kilogrammi kohta (mmol/kehamaassi kg kohta). See on samaväärne 0,1 ml-ga kehamaassi kg kohta 1,0 M lahuses”**.

Vastastikuse tunnustamise menetlus lõppes 09.05.2006 menetluse 221. päeval kavandatud näidustuse heakskiitmisega ning maksa ja neerude tomograafiliste uuringute tulemuste lisamisega lõiku 5.1.

Pärast heakskiitmist esitas Hispaania näidustuse sõnastuse suhtes olulise vastuväite, sest Hispaania leidis, et heakskiidetud näidustus ei kajastanud Gadovisti kõnealuse teisendi kohta esitatud kahes põhiuuringus uuritud populatsiooni ega kliinilist tausta, mille suhtes näidati Gadovisti samasugust diagnostilist täpsust võrdlusravimiga võrreldes.

Hispaania Ravimite ja Tervisetoodete Amet esitas pärast menetluse lõppu direktiivi 2001/83/EÜ artikli 36 lõike 1 kohaselt inimintervishoius kasutatavate ravimite komiteele läbivaatamiseks esildise.

Pärast esildise põhjenduste läbivaatamist palus inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee oma 2006. aasta mais toimunud plenaaristungil müügiloo hoidjal vastata olulisele rahvatervisega seotud vastuväitele ja võttis vastu terve rea küsimusi. Müügiloo hoidjal paluti vastata järgmistele küsimustele:

- 1) Praegune näidustus ei kajasta Gadovisti kõnealuse teisendi kohta esitatud kahes põhiuuringus uuritud populatsiooni ega kliinilist tausta, mille suhtes näidati Gadovisti samasugust diagnostilist täpsust võrdlusravimiga võrreldes. Kuna kahte põhiuuringusse võeti ainult patsiente, kellel oli muude diagnostiliste uuringute või histopatoloogia põhjal koldelise maksa- või neeruhaiguse suur kahtlus või haigus tõendatud, peab heakskiidetud näidustus kajastama uuritud populatsiooni, mitte aga kõiki patsiente, kellele tehakse maksa või neerude suurendatud kontrastsusega MRI. Peale selle peab näidustuse sõnastus kajastama ka kliinilist tausta, mille puhul Gadovisti diagnostiline täpsus, s.t võime leida magnetresonantstomograafi kontrastsuse-eelsetel ja -järgsetel kujutistel patsiendil õigesti

vähemalt üht pahaloomulist maksa- või neerukahjustust, on olnud samasugune kui võrdlusravimi puhul.

“Suurendatud kontrastsusega magnetresonantstomograafia (MRI) patsientidel, kellel on muude diagnostiliste uuringute või histopatoloogia põhjal koldelise maksa- või neeruhaiguse suur kahtlus või haigus tõendatud, maksa või neerude pahaloomuliste kahjustuste õigeks leidmiseks.”

- 2) Taotletud näidustust ei saa heaks kiita alla 18 aastase pediaatrilise populatsiooni suhtes, kuna esitatud põhiuuringutes ei sisaldunud andmeid Gadovisti efektiivse ja ohutu kasutamise kohta MRI kontrastsuse suurendamiseks selles populatsioonis. Müügiloo hoidja peab lisama lõiku 4.2 järgmise lause:

“Gadovisti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta.”

- 3) Müügiloo hoidjal palutakse esitada teavet selle ravimi kliinilise kasulikkuse kohta taotletud näidustuse puhul (otseselt või kaudselt) vastavalt diagnostiliste ainete hindamisel arvesse võetavatele punktidele (CPMP/EWP/1119/98). Üks diagnostilisele ainele müügiloo andmise nõuetest on, et tuleb tõendada asjakohast mõju diagnostilisele mõtlemisele uuringu kasutamise kliinilises kontekstis, kui seda mõju ei saa kaudselt või ajalooliselt tõendada. Ei ole päris selge, et täpne diagnostiline teave on iseenesest kasulik, seega tuleb müügiloo taotluses tõendada teabe kliinilist kasulikkust selle aspekti otsese hindamise teel esitatud kliinilistes uuringutes või järeldamise teel varem avaldatud teadusliku kirjanduse andmetest.

3. Arutelu

Müügiloo hoidja esitas oma vastused inimintervishoiu kasutatavate ravimite komitee küsimustele 29. septembril 2006. Müügiloo hoidja tunnistas seoses 1. küsimusega, et põhiuuringutes uuritud patsiendipopulatsioon on teataval määral piiratud, võrreldes üldise eeldatava patsiendipopulatsiooniga, kellele tehakse suurendatud kontrastsusega MRI, kuid et need piirangud tulenevad meetoodilisest vajadusest tõendada põhiuuringutes piisavalt Gadovistiga parandatud MRI diagnostilist efektiivsust. Seoses 2. küsimusega tunnistas müügiloo hoidja, et Gadovisti ei ole alla 18 aasta vanustel patsientidel heakskiidetud näidustuste (sealhulgas uue näidustuse "maksa ja neerude suurendatud kontrastsusega MRI") suhtes piisavalt uuritud.

Olles 16. novembril 2006. aastal läbi vaadanud müügiloo hoidja vastused, mida ettekandjad olid hinnanud, võttis inimintervishoiu kasutatavate ravimite komitee vastu lisateabe taotluse, milles müügiloo hoidjal paluti käsitleda põhjalikumalt kliinilise kasulikkuse küsimust ja kommenteerida ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.1 kavandatavat sõnastust näidustuse kohta ja lõigu 4.2 kavandatavat sõnastust annustamise kohta.

Müügiloo hoidja käsitles oma vastuses kliinilise kasulikkuse küsimust, võrreldes Gadovistiga suurendatud kontrastsusega MRId Magnevistiga suurendatud kontrastsusega MRIga, ning rõhutas Gadovisti diagnostilist efektiivsust. Müügiloo hoidja nõustus ka inimintervishoiu kasutatavate ravimite komitee ettepanekuga kavandatava sõnastuse kohta:

Lõik 4.1. (näidustus):

“Maksa või neerude suurendatud kontrastsusega MRI koldeliste maksa- või neerukahjustuste suure kahtluse või tõendatud kahjustustega patsientidel nende kahjustuste liigitamiseks hea- või halvaloomulisteks”.

Lõik 4.2 (annustamine):

“Gadovisti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta.”

4. Järeldused

Kuna kliinilise kasulikkuse küsimusele vastati rahuldavalt ja müügiloa hoidja nõustus ettepanekuga sõnastuse kohta, on inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee seisukohal, et esitatud andmed võimaldavad järeldada, et kliiniliste põhiuuringute põhjal, milles võrreldi Gadovistiga suurendatud kontrastsusega MRId Magnevistiga suurendatud kontrastsusega MRIga, määrati piisavalt kindlaks Gadovisti diagnostiline efektiivsus koldeliste maksa- ja neerukahjustuste liigitamiseks hea- või halvaloomulisteks ning Gadovisti kliiniline ohutus.

Müügiloa hoidja uuendas ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.1 ja 4.2 inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee soovi kohaselt.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et:

- inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee vaatas läbi komisjoni määruse EÜ nr 2001/83 artikli 36 lõike 1 kohaselt esitatud esildise Gadovisti ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa),
- soovitas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee lisada Gadovistile järgmise näidustuse:
“Maksa või neerude MRI kontrastsuse suurendamine koldeliste maksa- või neerukahjustuste suure kahtluse või tõendatud kahjustustega patsientidel nende kahjustuste liigitamiseks hea- või halvaloomulisteks”.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee soovitas teha müügiloo muudatuse (näidustust laiendada) vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele, mis on esitatud III lisas Gadovisti ja sarnaste nimetuste kohta (vt I lisa).

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 604,72 mg gadobutrooli (vastab 1,0 mmol gadobutroolile, mis sisaldab 157,25 mg gadoliiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Füsioloogilised omadused:

Osmolaalsus 37 °C juures: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoossus 37 °C juures: 4,96 mPa·s

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Läbipaistev, värvitu või kahvatukollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Kontrastainena kraniaalsel ja spinaalsel magnetresonantstomograafial (MRI).

Maksa või neerude kontrasteeritud MRI-uuring patsientidel, kellel esineb/võib esineda koldeleid. Uuringu eesmärgiks on teha kindlaks kahjustuse hea- või pahaloomulisus.

Kontrastainena magnetresonantsangiograafias (CE-MRA).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gadovisti võivad manustada ainult arstid, kellel on kliinilise MRI teostamise kogemused.

- Üldinformatsioon

Vajalik annus manustatakse intravenoosse boolusüstina, misjärel võib kohe alustada kontrasteeritud MRI-ga (varsti pärast süstimist, sõltuvalt kasutatavatest pulssprogrammidest ja uuringuprotokollist).

Optimaalne kontrasteerumine on jälgitav kontrasteeritud MRA (CE-MRA) korral kontrastaine esmasel arteriaalsel passaažil ning KNS näidustuste korral ligikaudu 15 minuti jooksul pärast Gadovisti süstimist (aeg oleneb lesiooni/koe tüübist). Kudede kontrasteerumine püsib tavaliselt kuni 45 minutit pärast Gadovisti süstimist.

Kontrastainega uuringuteks sobivad kõige paremini T1-kaalutud skaneerimisprogrammid.

Kontrastaine intravaskulaarsel manustamisel peab patsient võimalusel olema lamavas asendis. Manustamise järgselt tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul jälgida, kuna enamik kontrastainetega seotud kõrvaltoimeid avaldub selle aja vältel.

- Annustamine
- Täiskasvanud

KNS näidustused:

Soovitav annus täiskasvanutele on 0,1 mmol kehakaalu kg kohta (mmol/kg), mis on 1,0 M lahuse puhul ekvivalentne annusega 0,1 ml/kg kehakaalu kohta.

Kui jääb püsima oluline kliiniline kahtlus kahjustusele, hoolimata normaalsest MR-ülesvõttest, või kui täpsem informatsioon võib mõjutada patsiendi ravi, siis võib 30 minuti jooksul pärast esimest süsti teha täiendava süsti annuses kuni 0,2 mmol/kg kehakaalu kohta.

Maksa ja neerude kontrasteeritud MRI:

Soovitav annus täiskasvanutele on 0,1 mmol kehakaalu kg kohta (mmol/kg), mis on 1,0 M lahuse puhul ekvivalentne annusega 0,1 ml/kg kehakaalu kohta.

Kontrasteeritud MRA (CE-MRA):

Ühe vaatevälja ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 7,5 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 10 ml (vastab 0,1-0,15 mmol/kg kehakaalu kohta).

Rohkem kui ühe vaatevälja ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 15 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 20 ml (vastab 0,2-0,3 mmol/kg kehakaalu kohta).

- Kasutamine lastel

Gadovisti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gadovisti ei tohiks kasutada korrigeerimata hüpokaleemiaga patsientidel. Raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidele võib Gadovisti manustada alles pärast hoolikat riski-kasu suhte hindamist, kuna olemasolevad andmed on piiratud.

Eriline ettevaatus on Gadovisti kasutamisel vajalik patsientide puhul, kellel esineb:

- teadaolev kaasasündinud pikenenud QT sündroom või selle esinemine perekonnaanamneesis
- teadaolevad varasemalt esinenud rütmihäired, mis on tekkinud pärast kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite kasutamist
- kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite, nt III klassi antiarütmikumide kasutamine (nt amiodaroon, sotalool).

Väljastada ei saa võimalust, et Gadovist võib teatud patsientidel põhjustada *torsade de pointes* tüüpi rütmihäireid (vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed).

Neerufunktsiooni raskekujulise kahjustusega patsientidel tuleb põhjalikult kaaluda riski-kasu suhet, kuna sellistel juhtudel on kontrastaine eliminatsioon aeglustunud. Eriti rasketel juhtudel soovitatakse Gadovisti organismist eemaldada kehavälise hemodialüüsi teel: aine eemaldamiseks organismist tuleb läbi viia 3 dialüüsiseansi 5 päeva jooksul pärast süstimist.

Piiratud arvu patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei ole neerufunktsiooni kahjustusi täheldatud. Siiski on andmed ebapiisavad, et välistada neerutoksilisuse või neerukahjustuse süvenemise võimalust.

Tavapärased magnetresonantstomograafia ohutusnõuded, iseäranis ferromagneetiliste materjalide välistamine, kehtivad ka Gadovisti kasutamisel.

Sarnaselt teistele gadoliiniumi sisaldavatele kontrastainetele on ka Gadovisti manustamisel täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide teket. Vältimatuks abiks peavad alati käepärast olema vajalikud ravimid ja seadmed (nt endotrahheaalne intubatsioonitoru ja respiraator).

Allergia eelsoodumusega patsientidel tuleb Gadovisti kasutamise otsus langetada pärast eriti põhjalikku riski-kasu suhte kaalumist. Harvadel juhtudel on täheldatud hilinenud (tundide kuni päevade jooksul pärast süstimist) anafülaktoidseid reaktsioone.

Sarnaselt teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega tuleb olla ettevaatlik madala krambilävega patsientide puhul.

Gadovisti manustamisel väikese valendikuga veenidesse võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu punetus ja turse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Rasedus ja imetamine

Gadobutrooli kasutamise kohta rasedatel adekvaatsed andmed puuduvad. Loomuuringutes kutsus gadobutrooli alles emasloomale toksiliste annuste (8...17-kordne diagnostiline annus) korduvmanustamine esile loote arengu peetust ja lootesurma, kuid mitte teratogeensust. Ühekordse manustamise potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Gadovisti kasutamine pole raseduse ajal lubatud, välja arvatud juhtudel, kus selleks esineb tungiv vajadus.

Gadovisti imendumist inimese rinnapiima ei ole seni uuritud.

Loomuuringutest on teada, et minimaalsed gadobutrooli kogused (alla 0,01% manustatud annusest) erituvad emapiima. Gadobutrooli manustamise järgselt tuleb imetamine vähemalt 24 tunniks katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid esineb “harva ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)” kuni “aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)”.

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud väheneva raskusastme järjekorras.

	Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute andmete põhjal (üle 2900 uuritava)		Täiendavad kõrvaltoimed turustamisjärgses faasis (individuaalsete teatiste põhjal)
Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$)
Südame häired			Südameseiskus, tahhükardia

Närvisüsteemi häired	Peavalu, peapööritus-tunne, paresteesia, düsgeusia	Lõhnatundlikkuse häired	Teadvusekaotus, krampid
Silma kahjustused			Konjunktiviit, silmalaugude turse
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Hingamisseiskus, bronhospasm, tsüanoos, orofarüingealne turse, köha, aevastamine
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nõgestõbi, lööve	Näoturse, ülemäärane higistamine, sügelus, erüteem
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon	Hüpotensioon	Tsirkulatoorne kollaps, nahapunetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohal, süstekoha reaktsioon		Kuumatunne, halb enesetunne
Immuunsüsteemi häired		Anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktoidne šokk

Täiendavad ohutusandmed:

Seoses veenipunktsiooni või kontrastaine intravenoosse süstimisega võib esineda lühiajaline kerge või mõõdukas valu, samuti külma- või soojatunne süstekohal.

Gadovisti süstimisel paravaskulaarselt võib tekkida valu kudedes, mis võib kesta mitu minutit.

Aeg-ajalt on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (nt nõgestõbi, lööve, vasodilatatsioon), mis on enamasti olnud kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Harvadel juhtudel võivad esineda anafülaktoidsed reaktsioonid, mis võivad avalduda ka šokina. Harvadel juhtudel on esinenud ka hilinevad anafülaktoidseid reaktsioone (mõne tunni või päeva möödudes) (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on eelsoodumus allergiale, esineb ülitundlikkusreaktsioone sagedamini kui teistel.

4.9 Üleannustamine

Maksimaalseks inimesel testitud üksikannuseks on olnud 1,5 mmol gadobutrooli kehakaalu kg kohta. Kliinilise kasutamise jooksul pole üleannustamisest tingitud intoksikatsiooni siiani täheldatud.

Gadovisti potentsiaalse toime tõttu südame repolarisatsioonile võib üleannustamise korral tekkida südame rütmihäireid. Ettevaatusabinõuna on soovitatav rakendada südame-veresoonkonna jälgimist (sealhulgas EKG) ja neerufunktsiooni kontrolli.

Üleannustamise korral on Gadovisti võimalik organismist eemaldada kehavälise (ekstrakorporaalse) dialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood: V08C A09

Paramagneetiline kontrastaine.

Kontrasteeriv toime on seotud gadobutrooliga, mis on gadoliiniumist (III) ja makrotsüklilisest ligandist dihidroksü-hüdrosümetüülpropüül-tetraasatsüklododekaan-triäädikhappest (butroolist) koosnev mitteioonine kompleks.

Kliinilistes annustes põhjustab gadobutrool prootonite relaksatsiooniperioodide lühenemist koevedelikus. 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40 °C juures on paramagneetiline toime e relaksiivsus spinni-võre relaksatsiooniale avaldatava mõju järgi määramisel (T1) ligikaudu 3,6 l/mmol/sek ja spinnilt-spinnile relaksatsiooniaeg (T2) ligikaudu 4 l/mmol/sek. Vahemikus 0,47 kuni 2,0 teslat on relaksiivsuse sõltuvus magnetvälja tugevusest üsna vähene.

Gadobutrool ei läbi hematoentsefaalbarjääri ning ei kuhju seetõttu ka terves ajukoes ega kahjustustes, mille korral hematoentsefaalbarjäär on kahjustamata. Gadobutrooli kõrgete lokaalsete koekontsentratsioonide korral põhjustab T2 toime signaali intensiivsuse vähenemise.

Lõplikus III faasi maksauuringus oli kontrastieelse ja -järgse MRI keskmine sensitiivsus kahjustuste avastamisel ja potentsiaalsete pahaloomuliste maksakahjustuste klassifitseerimisel (patsiendipõhine analüüs) Gadovistiga ravitud patsientide hulgas 79% ja spetsiifilisus 81%.

Lõplikus III faasi neeru-uuringus oli keskmine sensitiivsus paha- ja healoomuliste neerukahjustuste klassifitseerimisel 91% (patsiendipõhine analüüs) ja 85% (kahjustusepõhine analüüs). Patsiendipõhisel analüüsil oli keskmine spetsiifilisus 52% ja kahjustusepõhisel analüüsil 82%.

Sensitiivsuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRI võrdlemisel (Gadovistiga ravitud patsientidel) oli maksauuringus 33% (patsiendipõhine analüüs) ja neeru-uuringus 18% (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs). Spetsiifilisuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRI võrdlemisel maksauuringus 9% (patsiendipõhine analüüs), neeru-uuringus spetsiifilisuse tõusu ei täheldatud (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs).

Kõik tulemused on keskmised tulemused, mis on saadud neutraalse vaateleja uuringutest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intravenooset manustamist jaotub gadobutrool kiiresti rakuvälises ruumis. Seondumine plasmavalkudega on minimaalne.

Gadobutrooli farmakokineetilised omadused inimesel olenevad annusest. Gadobutrooli annuse korral kuni 0,4 mmol/kg vähenes plasmasisaldus pärast jaotumise varajast faasi keskmise terminaalse poolväärtusajaga 1,8 tundi (1,3-2,1 tundi), mis võrdub renaalse eliminatsiooni kiirusega. Gadobutrooli annuse 0,1 mmol/kg korral oli gadobutrooli keskmine plasmasisaldus 2 minutit pärast süstimist 0,59 mmol/l ja 60 süstimisjärgse minuti möödumisel 0,3 mmol/l. Kahe tunni pärast oli uriiniga eritunud üle 50% ja 12 tunni pärast üle 90% (92%) manustatud annusest. Gadobutrooli annuse 0,1 mmol/kg korral eritus keskmiselt $100,3 \pm 2,6\%$ annusest 72 tunni jooksul pärast manustamist. Tervetel inimestel on gadobutrooli renaalne kliirens 1,1-1,7 ml $\text{min}^{-1} \text{kg}^{-1}$, mis on võrreldav inuliini renaalse kliirensiga. Eelnev osutab asjaolule, et gadobutrool elimineerub

peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Alla 0,1% annusest eritub väljaheitega. Plasmas ega uriinis ei ole metaboliite tuvastatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogiliste, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringutel põhinevad prekliinilised andmed ei ole näidanud eriohtude olemasolu inimestele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes kutsus ainult emasloomale toksiliste annuste (8...17-kordne diagnostiline annus) korduvmanustamine esile loote arengu peetust rottidel ning lootesurmade sagenemist ahvidel ja küülikutel. Seni pole teada, kas neid toimeid võib esile kutsuda ka ravimi ühekordne manustamine.

Loomadel (koertel) täheldatud kardiovaskulaarseteks toimeteks ekspositsioonitasemetel, mis olid maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonitasemetega võrreldes sarnased (0,25 mmol/kg) või kõrgemad (1,25 mmol/kg), olid annusest sõltuv ajutine vererõhu tõus (füsioloogilise lahuse kontrollidega võrreldes vastavalt 5% ja 10%) ja müokardi kontraktiilsuse suurenemine (füsioloogilise lahuse kontrollidega võrreldes vastavalt 5% ja 16%).

Kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilistes uuringutes, aga ka kliinilistes I faasi uuringutes täheldati, et Gadovist võib tavaannustest 3...8-korda suuremate annuste manustamisel blokeerida südame kaaliumikanaleid ja mõjutada südame repolarisatsiooni.

Seetõttu ei saa välistada võimalust, et Gadovist võib teatud patsientidel põhjustada *torsade de pointes* tüüpi rütmihäireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kalkobutroolnaatrium,
trometamool,
vesinikkloriidhape,
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Selle ravimpreparaadi kõlblikkusaeg on müügiks pakendamisel:
3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast konteineri esmakordset avamist:

Mistahes süstelahuse kogus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutata, tuleb hävitada. Toatemperatuuril püsib toote keemiline ja füüsikaline kasutamisstabiilsus 24 tundi. Mikrobioloogilisest aspektist peaks toodet kasutama kohe (pärast konteineri avamist). Kui toodet ei kasutata kohe, vastutab kasutamiseks valmisoleva toote säilivusaja ja tingimuste eest kasutaja. Sellistel juhtudel ei ületa toote säilivusaeg tavaliselt 24 tundi temperatuuril 2 kuni 8 °C, välja arvatud juhtudel, kui avamine on aset leidnud kontrollitud ja valideeritud aseptiliste tingimuste olemasolul.

Järgnev kehtib 65 ml mahuga infusioonipudeli kasutamise kohta:

Pärast infusioonipudeli avamist aseptilises tingimustes püsib Gadovist toatemperatuuril stabiilsena vähemalt 8 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamisel eritingimusi ei ole.

Avatud steriilse toote säilitamisel rakenduvaid ettevaatusabinõusid on kirjeldatud lõigus 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Korgiga (klorobutüülelastomeer) ja puhtast alumiiniumist sisemise ja välimise lakikattega otsmise korgiga üks viaal (I tüüpi klaas) sisaldab 7,5 ml, 15 ml või 30 ml süstelahust.

Korgiga (klorobutüülelastomeer) ja puhtast alumiiniumist sisemise ja välimise lakikattega otsmise korgiga üks infusioonipudel (II tüüpi klaas) sisaldab 65 ml süstelahust.

Pakendi suurused:

1 ja 10 viaali

1 ja 10 pudelit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Seda ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida.

Gadovisti kasutamine ei ole lubatud, kui selle värvus on oluliselt muutunud, lahuses on tahkeid osakesi või kui konteiner on defektne.

Süstla täitmine Gadovistiga ei ole lubatud varem, kui vahetult enne kasutamist.

Kontrastaine lahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb hävitada.

Lisaks kehtib 65 ml infusioonipudeli kohta alljärgnev:

Kontrastainet tuleb manustada automaatsüstla abil. Süstla ja patsiendi vaheline ühendusvoolik (patsiendivoolik) tuleb iga uuringu järel vahetada.

Pudelisse allesjäänud kontrastaine, ühendusvoolikud ja kõik süstesüsteemi ühekordsed osad tuleb hävitada 8 tunni jooksul. Lisaks tuleb rangelt järgida kõiki vastavate seadmete tootjate poolt kehtestatud juhiseid.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: [Täidetakse riiklikult]

Müügiluba viimati uuendatud: 24.01.2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus süstelis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süstelahust sisaldab 604,72 mg gadobutrooli (vastab 1,0 mmol gadobutroolile, mis sisaldab 157,25 mg gadoliiniumi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Füsioloogilised omadused:

Osmolaalsus 37 °C juures: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoossus 37 °C juures: 4,96 mPa·s

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstelis

Läbipaistev, värvitu või kahvatukollane vedelik.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

Kontrastainena kraniaalsel ja spinaalsel magnetresonantstomograafial (MRI).

Maksa või neerude kontrasteeritud MRI-uuring patsientidel, kellel esineb/võib esineda koldeleid. Uuringu eesmärgiks on teha kindlaks kahjustuse hea- või pahaloomulisus.

Kontrastainena magnetresonantsangiograafias (CE-MRA).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Gadovisti võivad manustada ainult arstid, kellel on kliinilise MRI teostamise kogemused.

- Üldinformatsioon

Vajalik annus manustatakse intravenoosse boolusüstina, misjärel võib kohe alustada kontrasteeritud MRI-ga (varsti pärast süstimist, sõltuvalt kasutatavatest pulssprogrammidest ja uuringuprotokollist).

Optimaalne kontrasteerumine on jälgitav kontrasteeritud MRA (CE-MRA) korral kontrastaine esmasel arteriaalsel passaažil ning KNS näidustuste korral ligikaudu 15 minuti jooksul pärast Gadovisti süstimist (aeg oleneb lesiooni/koe tüübist). Kudede kontrasteerumine püsib tavaliselt kuni 45 minutit pärast Gadovisti süstimist.

Kontrastainega uuringuteks sobivad kõige paremini T1-kaalutud skaneerimisprogrammid.

Kontrastaine intravaskulaarsel manustamisel peab patsient võimalusel olema lamavas asendis. Manustamise järgselt tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul jälgida, kuna enamik kontrastainetega seotud kõrvaltoimeid avaldub selle aja vältel.

- Annustamine
- Täiskasvanud

KNS näidustused:

Soovitav annus täiskasvanutele on 0,1 mmol kehakaalu kg kohta (mmol/kg), mis on 1,0 M lahuse puhul ekvivalentne annusega 0,1 ml/kg kehakaalu kohta.

Kui jääb püsima oluline kliiniline kahtlus kahjustusele, hoolimata normaalsest MR-ülesvõttest, või kui täpsem informatsioon võib mõjutada patsiendi ravi, siis võib 30 minuti jooksul pärast esimest süsti teha täiendava süsti annuses kuni 0,2 mmol/kg kehakaalu kohta.

Maksa ja neerude kontrasteeritud MRI:

Soovitav annus täiskasvanutele on 0,1 mmol kehakaalu kg kohta (mmol/kg), mis on 1,0 M lahuse puhul ekvivalentne annusega 0,1 ml/kg kehakaalu kohta.

Kontrasteeritud MRA (CE-MRA):

Ühe vaatevälja ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 7,5 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 10 ml (vastab 0,1-0,15 mmol/kg kehakaalu kohta).

Rohkem kui ühe vaatevälja ülesvõte: alla 75 kg kaaluvatel patsientidel 15 ml; 75 kg ja rohkem kaaluvatel patsientidel 20 ml (vastab 0,2-0,3 mmol/kg kehakaalu kohta).

- Kasutamine lastel

Gadovisti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gadovisti ei tohiks kasutada korrigeerimata hüpokaleemiaga patsientidel. Raske kardiovaskulaarse haigusega patsientidele võib Gadovisti manustada alles pärast hoolikat riski-kasu suhte hindamist, kuna olemasolevad andmed on piiratud.

Eriline ettevaatus on Gadovisti kasutamisel vajalik patsientide puhul, kellel esineb:

- teadaolev kaasasündinud pikenenud QT sündroom või selle esinemine perekonnaanamneesis
- teadaolevad varasemalt esinenud rütmihäired, mis on tekkinud pärast kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite kasutamist
- kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite, nt III klassi antiarütmikumide kasutamine (nt amiodaroon, sotalool).

Väljastada ei saa võimalust, et Gadovist võib teatud patsientidel põhjustada *torsade de pointes* tüüpi rütmihäireid (vt lõik 5.3 Prekliinilised ohutusandmed).

Neerufunktsiooni raskekujulise kahjustusega patsientidel tuleb põhjalikult kaaluda riski-kasu suhet, kuna sellistel juhtudel on kontrastaine eliminatsioon aeglustunud. Eriti rasketel juhtudel soovitatakse Gadovisti organismist eemaldada kehavälise hemodialüüsi teel: aine eemaldamiseks organismist tuleb läbi viia 3 dialüüsiseansi 5 päeva jooksul pärast süstimist.

Piiratud arvu patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes ei ole neerufunktsiooni kahjustusi täheldatud. Siiski on andmed ebapiisavad, et välistada neerutoksilisuse või neerukahjustuse süvenemise võimalust.

Tavapärased magnetresonantstomograafia ohutusnõuded, iseäranis ferromagneetiliste materjalide välistamine, kehtivad ka Gadovisti kasutamisel.

Sarnaselt teistele gadoliiniumi sisaldavatele kontrastainetele on ka Gadovisti manustamisel täheldatud ülitundlikkusreaktsioonide teket. Vältimatuks abiks peavad alati käepärast olema vajalikud ravimid ja seadmed (nt endotrahheaalne intubatsioonitoru ja respiraator).

Allergia eelsoodumusega patsientidel tuleb Gadovisti kasutamise otsus langetada pärast eriti põhjalikku riski-kasu suhte kaalumist. Harvadel juhtudel on täheldatud hilinenud (tundide kuni päevade jooksul pärast süstimist) anafülaktoidseid reaktsioone.

Sarnaselt teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainetega tuleb olla ettevaatlik madala krambilävega patsientide puhul.

Gadovisti manustamisel väikese valendikuga veenidesse võivad tekkida sellised kõrvaltoimed nagu punetus ja turse.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Rasedus ja imetamine

Gadobutrooli kasutamise kohta rasedatel adekvaatsed andmed puuduvad. Loomuuringutes kutsus gadobutrooli alles emasloomale toksiliste annuste (8...17-kordne diagnostiline annus) korduvmanustamine esile loote arengu peetust ja lootesurma, kuid mitte teratogeensust. Ühekordse manustamise potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Gadovisti kasutamine pole raseduse ajal lubatud, välja arvatud juhtudel, kus selleks esineb tungiv vajadus.

Gadovisti imendumist inimese rinnapiima ei ole seni uuritud.

Loomuuringutest on teada, et minimaalsed gadobutrooli kogused (alla 0,01% manustatud annusest) erituvad emapiima. Gadobutrooli manustamise järgselt tuleb imetamine vähemalt 24 tunniks katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid esineb “harva ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$)” kuni “aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$)”.

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud väheneva raskusastme järjekorras.

	Kõrvaltoimete esinemissagedus kliiniliste uuringute andmete põhjal (üle 2900 uuritava)		Täiendavad kõrvaltoimed turustamisjärgses faasis (individuaalsete teatiste põhjal)
Organsüsteemi klass	Aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$)	Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$)
Südame häired			Südameseiskus, tahhükardia

Närvisüsteemi häired	Peavalu, peapööritus-tunne, paresteesia, düsgeusia	Lõhnatundlikkuse häired	Teadvusekaotus, krambid
Silma kahjustused			Konjunktiviit, silmalaugude turse
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Düspnoe	Hingamisseiskus, bronhospasm, tsüanoos, orofarüingeaalne turse, köha, aevastamine
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nõgestõbi, lööve	Näoturse, ülemäärane higistamine, sügelus, erüteem
Vaskulaarsed häired	Vasodilatatsioon	Hüpotensioon	Tsirkulatoorne kollaps, nahapunetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Valu süstekohal, süstekoha reaktsioon		Kuumatunne, halb enesetunne
Immuunsüsteemi häired		Anafülaktoidne reaktsioon	Anafülaktoidne šokk

Täiendavad ohutusandmed:

Seoses veenipunktsiooni või kontrastaine intravenoosse süstimisega võib esineda lühiajaline kerge või mõõdukas valu, samuti külma- või soojatunne süstekohal.

Gadovisti süstimisel paravaskulaarselt võib tekkida valu kudedes, mis võib kesta mitu minutit.

Aeg-ajalt on esinenud ülitundlikkusreaktsioone (nt nõgestõbi, lööve, vasodilatatsioon), mis on enamasti olnud kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Harvadel juhtudel võivad esineda anafülaktoidsed reaktsioonid, mis võivad avalduda ka šokina. Harvadel juhtudel on esinenud ka hilinevad anafülaktoidseid reaktsioone (mõne tunni või päeva möödudes) (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kellel on eelsoodumus allergiale, esineb ülitundlikkusreaktsioone sagedamini kui teistel.

4.9 Üleannustamine

Maksimaalseks inimesel testitud üksikannuseks on olnud 1,5 mmol gadobutrooli kehakaalu kg kohta. Kliinilise kasutamise jooksul pole üleannustamisest tingitud intoksikatsiooni siiani täheldatud.

Gadovisti potentsiaalse toime tõttu südame repolarisatsioonile võib üleannustamise korral tekkida südame rütmihäireid. Ettevaatusabinõuna on soovitatav rakendada südame-veresoonkonna jälgimist (sealhulgas EKG) ja neerufunktsiooni kontrolli.

Üleannustamise korral on Gadovisti võimalik organismist eemaldada kehavälise (ekstrakorporaalse) dialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

ATC-kood: V08C A09

Paramagneetiline kontrastaine.

Kontrasteeriv toime on seotud gadobutrooliga, mis on gadoliiniumist (III) ja makrotsüklilisest ligandist dihidroksü-hüdroksümetüülpropüül-tetraasatsükloododekaan-triäädikhappest (butroolist) koosnev mitteioonine kompleks.

Kliinilistes annustes põhjustab gadobutrool prootonite relaksatsiooniperioodide lühenemist koevedelikus. 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40 °C juures on paramagneetiline toime e relaksiivsus spinni-võre relaksatsiooniale avaldatava mõju järgi määramisel (T1) ligikaudu 3,6 l/mmol/sek ja spinnilt-spinnile relaksatsiooniaeg (T2) ligikaudu 4 l/mmol/sek. Vahemikus 0,47 kuni 2,0 teslat on relaksiivsuse sõltuvus magnetvälja tugevusest üsna vähene.

Gadobutrool ei läbi hematoentsefaalbarjääri ning ei kuhju seetõttu ka terves ajukoes ega kahjustustes, mille korral hematoentsefaalbarjäär on kahjustamata. Gadobutrooli kõrgete lokaalsete koekontsentratsioonide korral põhjustab T2 toime signaali intensiivsuse vähenemise.

Lõplikus III faasi maksauuringus oli kontrastieelse ja -järgse MRI keskmine sensitiivsus kahjustuste avastamisel ja potentsiaalsete pahaloomuliste maksakahjustuste klassifitseerimisel (patsiendipõhine analüüs) Gadovistiga ravitud patsientide hulgas 79% ja spetsiifilisus 81%.

Lõplikus III faasi neeru-uuringus oli keskmine sensitiivsus paha- ja healoomuliste neerukahjustuste klassifitseerimisel 91% (patsiendipõhine analüüs) ja 85% (kahjustusepõhine analüüs). Patsiendipõhisel analüüsil oli keskmine spetsiifilisus 52% ja kahjustusepõhisel analüüsil 82%.

Sensitiivsuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRI võrdlemisel (Gadovistiga ravitud patsientidel) oli maksauuringus 33% (patsiendipõhine analüüs) ja neeru-uuringus 18% (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs). Spetsiifilisuse tõus kontrastieelse ja kombineeritud (kontrastieelse ja -järgse) MRI võrdlemisel maksauuringus 9% (patsiendipõhine analüüs), neeru-uuringus spetsiifilisuse tõusu ei täheldatud (patsiendipõhine ja kahjustusepõhine analüüs).

Kõik tulemused on keskmised tulemused, mis on saadud neutraalse vaatlejaga uuringutest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intravenooset manustamist jaotub gadobutrool kiiresti rakuvälises ruumis. Seondumine plasmavalkudega on minimaalne.

Gadobutrooli farmakokineetilised omadused inimesel olenevad annusest. Gadobutrooli annuse korral kuni 0,4 mmol/kg vähenes plasmasisaldus pärast jaotumise varajast faasi keskmise terminaalset poolväärtusajaga 1,8 tundi (1,3-2,1 tundi), mis võrdub renaalse eliminatsiooni kiirusega. Gadobutrooli annuse 0,1 mmol/kg korral oli gadobutrooli keskmine plasmasisaldus 2 minutit pärast süstimist 0,59 mmol/l ja 60 süstimisjärgse minuti möödumisel 0,3 mmol/l. Kahe tunni pärast oli uriiniga eritunud üle 50% ja 12 tunni pärast üle 90% (92%) manustatud annusest. Gadobutrooli annuse 0,1 mmol/kg korral eritus keskmiselt $100,3 \pm 2,6\%$ annusest 72 tunni jooksul pärast manustamist. Tervetel inimestel on gadobutrooli renaalne kliirens 1,1-1,7 ml $\text{min}^{-1} \text{kg}^{-1}$, mis on võrreldav inuliini renaalse kliirensiga. Eelnev osutab asjaolule, et gadobutrool elimineerub

peamiselt glomerulaarfiltratsiooni teel. Alla 0,1% annusest eritub väljaheitega. Plasmas ega uriinis ei ole metaboliite tuvastatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogiliste, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringutel põhinevad prekliinilised andmed ei ole näidanud eriohtude olemasolu inimestele.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes kutsus ainult emasloomale toksiliste annuste (8...17-kordne diagnostiline annus) korduvmanustamine esile loote arengu peetust rottidel ning lootesurmade sagenemist ahvidel ja küülikutel. Seni pole teada, kas neid toimeid võib esile kutsuda ka ravimi ühekordne manustamine.

Loomadel (koertel) täheldatud kardiovaskulaarseteks toimeteks ekspositsioonitasemetel, mis olid maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonitasemetega võrreldes sarnased (0,25 mmol/kg) või kõrgemad (1,25 mmol/kg), olid annusest sõltuv ajutine vererõhu tõus (füsioloogilise lahuse kontrollidega võrreldes vastavalt 5% ja 10%) ja müokardi kontraktiilsuse suurenemine (füsioloogilise lahuse kontrollidega võrreldes vastavalt 5% ja 16%).

Kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogilistes uuringutes, aga ka kliinilistes I faasi uuringutes täheldati, et Gadovist võib tavaannustest 3...8-korda suuremate annuste manustamisel blokeerida südame kaaliumikanaleid ja mõjutada südame repolarisatsiooni.

Seetõttu ei saa välistada võimalust, et Gadovist võib teatud patsientidel põhjustada *torsade de pointes* tüüpi rütmihäireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kalkobutroolnaatrium,
trometamool,
vesinikkloriidhape,
süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Selle ravimpreparaadi kõlblikkusaeg on müügiks pakendamisel:
3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamisel eritingimusi ei ole.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kolvi korgiga (klorobutüülelastomeer) ja otsmise korgiga (klorobutüülelastomeer) üks 10 ml süstel (I tüüpi klaas) sisaldab 5 ml, 7,5 ml või 10 ml süstelahust.

Kolvi korgiga (klorobutüülelastomeer) ja otsmise korgiga (klorobutüülelastomeer) üks 17 ml süstel (I tüüpi klaas) sisaldab 15 ml süstelahust.

Kolvi korgiga (klorobutüülelastomeer) ja otsmise korgiga (klorobutüülelastomeer) üks 20 ml süstel (I tüüpi klaas) sisaldab 20 ml süstelahust.

Pakendi suurus:

1 ja 5 süstelit

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Seda ravimpreparaati tuleb enne kasutamist visuaalselt kontrollida.

Gadovisti kasutamine ei ole lubatud, kui selle värvus on oluliselt muutunud, lahuses on tahkeid osakesi või kui konteiner on defektne.

Gadovisti ei ole lubatud süstimisvalmis seada varem, kui vahetult enne kasutamist. Kontrastaine, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb hävitada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügi loa väljastamise kuupäev: [Täidetakse riiklikult]

Müügiluba viimati uuendatud: 24.01.2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK/AAAA}

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP/VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus
Gadobutrool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 604,72 mg gadobutrooli (vastab 1,0 mmol gadobutroolile, mis sisaldab 157,25 mg gadoliiniumi).

3. ABIAINED

Abiained: kalkobutroolnaatrium, trometamool, vesinikkloriidhape, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

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. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

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

Pärast esmakordset avamist kasutada 24 tunni jooksul (hoida temperatuuril 2 °C...8 °C).

[65 ml:]

Pärast esmakordset avamist kasutada 24 tunni jooksul (hoida temperatuuril 2 °C...8° C) või 8 tunni jooksul (hoida toatemperatuuril).

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

[Täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

[Täidetakse riiklikult]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP/VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus süstelis
Gadobutrool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml sisaldab 604,72 mg gadobutrooli (vastab 1,0 mmol gadobutroolile, mis sisaldab 157,25 mg gadoliiniumi).

3. ABIAINED

Abiained: kalkobutroolnaatrium, trometamool, vesinikkloriidhape, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstelis.

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. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Täidetakse riiklikult]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

7,5 ml viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus

Gadobutrool

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

Pärast esmakordset avamist kasutada 24 tunni jooksul (hoida temperatuuril 2 °C...8 °C).

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

7,5 ml

6. MUU

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Süstelid (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus süstelis

Gadobutrool

Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Partii nr: {number}

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. MUU

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus

Gadobutrool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arstiga või isikuga (radioloog), kes teile Gadovisti manustab või haigla/MRI-keskuse töötajatega.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või radioloogile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Gadovist ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gadovist'i kasutamist
3. Kuidas Gadovist'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gadovist'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON GADOVIST JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Gadovist on kontrastaine aju, lülisamba, veresoonte, maksa ja neerude magnetresonantstomograafia tegemiseks.

MRI on meditsiinidiagnostilise pildistuse vorm, mis kasutab ära veemolekulide käitumist normaalsetes ja anormaalsetes kudedes. Seda tehakse magnetite ja raadiolainete kompleksüsteemi abil. Arvutid salvestavad tegevuse ja moodustavad sellest kujutised.

Ravim on saadaval intravenoosse süstelahusena. Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE GADOVIST'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Gadovist'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) gadobutrooli või Gadovist'i mõne koostisosa suhtes (vt „Mida Gadovist sisaldab”).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Gadovist

- kui teil esineb või on esinenud allergia (nt heinapalavik, nõgestõbi) või astma,
- kui teil on varem esinenud reaktsioon kontrastaine vastu,
- kui teil on nõrk neerude talitus,
- kui teil on tõsine südame- või veresoonte haigus,
- kui teil on madal kaaliumitase,
- kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud probleeme südame elektrilise rütmiga (pikenenud QT sündroom),
- kui teil on pärast ravimite kasutamist esinenud muutusi südame rütmis või löögisageduses,
- kui teil esineb ajutalitluse häireid koos krampidega või teisi närvisüsteemi haigusi.

Enne Gadovisti määramist rääkige oma arstile, kui teil esineb ükskõik milline nendest seisunditest. Teie arst otsustab, kas planeeritavat uuringut on võimalik teha või mitte.

- Pärast Gadovisti kasutamist võivad ilmned allergialaadsed reaktsioonid. Võimalik on tõsiste reaktsioonide esinemine. Esinenud on hilisreaktsioone (mõne tunni või päeva möödudes) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).

- Teavitage oma arsti, kui teil on südamestimulaator või kehas ükskõik millised rauda sisaldavad implantaadid või kinnitusklambrid.
- Kui te olete alla 18-aastane, ei soovitata Gadovisti kasutada.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti puudutab see ravimeid, mis muudavad südame rütmi või löögisagedust.

Rasedus ja imetamine

Rääkige oma arstile, kui olete rase või võite osutuda rasedaks, sest Gadovisti ei tohi kasutada raseduse ajal, kui seda ei peeta ilmtingimata vajalikuks.

Teavitage oma arsti, kui te imetate või plaanite imetada. Imetamine tuleb Gadovisti kasutamise järgselt katkestada vähemalt 24 tunniks.

Oluline teave mõningate Gadovisti koostisainete suhtes

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta (põhineb keskmisel kogusel, mida manustatakse 70 kg kaaluva inimesele), s.t põhimõtteliselt on ravim naatriumivaba.

3. KUIDAS GADOVIST'I KASUTADA

Arst süstib Gadovist'i veeni väikese nõela kaudu. Gadovist'i manustatakse vahetult enne MRI-uuringut. Pärast süstimist jälgitakse teid vähemalt 30 minuti vältel.

Gadovist'i tegelik annus teie jaoks sõltub teie kehakaalust ja uuritavast piirkonnast: tavaliselt piisab ühest 0,1 milliliitrisest Gadovist'i annusest ühe kilogrammi kehakaalu kohta (st, et 70 kg kaaluva inimese jaoks on annuseks 7 milliliitrit). Maksimaalselt võib manustada kokku 0,3 milliliitrit Gadovist'i ühe kilogrammi kehakaalu kohta.

Lisainfot Gadovist'i manustamise ja käsitsemise kohta saate lugeda infolehe lõpuosast.

Kui te kasutate Gadovist'i rohkem kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline. Kui see siiski juhtub, ravib arst kõiki ilmnevaid sümptomeid. Mõningatel juhtudel kontrollib arst teie südame ja neerude õiget talitlust.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Gadovist põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Alljärgnevalt on loetletud võimalikud kõrvaltoimed esinemissageduse järgi, kasutades järgmisi kategooriaid.

Aeg-ajalt: võivad esineda $\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$ patsiendil.

Harv: võivad esineda $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$ patsiendil.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud enne Gadovisti heakskiitmist läbi viidud kliiniliste uuringute käigus.

Aeg-ajalt	Harv
Peavalu	Lõhnatundlikkuse häired
Peapööritustunne	Hingamisraskus
Tuimus- või pakitsustunne	Oksendamine
Maitsetundlikkuse häired	Nõgestõbi
Iiveldus (halb enesetunne)	(kõrvenõgeselaadne lööve)
Veresoonte laienemine	Nahalööve
Valu süstekohal	Madal vererõhk
Süstekoha reaktsioon	Allergialaadne reaktsioon

Gadovisti süstimise ajal või selle järgselt on aeg-ajalt täheldatud lühiajalist kerget või mõõdukat külma- või soojatunnet või valu süstekohal.

Kui Gadovisti on süstitud veeni kõrvale, võib see põhjustada lokaalset mitu minutit kestvat valu.

Muud kõrvaltoimed, millest on teada antud pärast Gadovisti heakskiitmist.

Harv
Südameseiskus, tahhükardia Teadvusekaotus, krambid Konjunktiviit, silmalaugude turse (ödeem) Hingamisraskus (bronhospasm, kõriturse), hingamisseiskus, huulte sinakaks muutmine, köha, aevastamine. Näoturse (ödeem), ülemäärane higistamine, sügelus, nahapunetus Minestamine, nahapunetus Kuumatunne, üldine halb enesetunne Tõsine allergialaadne reaktsioon (šokk)

Nagu ka teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamise korral, võivad harva ilmned **allergialaadsed reaktsioonid** (ülitundlikkus ja anafülaksia), s.h tõsised reaktsioonid (šokk), mis nõuavad viivitamatut meditsiinilist sekkumist. Kerge näo, huulte, keele või kõriturse, köha, sügelus, nohu, aevastamine ja nõgestõbi (kõrvenõgesetalaadne lööve) võivad olla esimesteks märkideks toimuvast tõsisest reaktsioonist.

Teavitage viivitamatult MRI-osakonna töötajaid, kui teil esineb ükskõik milline nendest nähtudest või hingamisraskus.

Harvadel juhtudel on täheldatud hilinevad allergialaadseid reaktsioone, mis tekivad pärast Gadovisti manustamist mõne tunni kuni mõne päeva möödudes. Sellisel juhul pöörduge oma arsti või radioloogi poole.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või radioloogile.

5. KUIDAS GADOVIST'I SÄILITADA

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Gadovist'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Gadovist sisaldab

- Toimeaine on gadobutrool 604,72 mg 1 mmol/ml kohta.
- Abiained on kalkobutroolnaatrium, trometamool, vesinikkloriidhape ja süstevesi.

1 viaal 7,5 ml lahusega sisaldab 4535 mg gadobutrooli.

1 viaal 15 ml lahusega sisaldab 9 070 mg gadobutrooli.

1 viaal 30 ml lahusega sisaldab 18 141 mg gadobutrooli.

1 infusioonipudel 65 ml lahusega sisaldab 39 307 mg gadobutrooli.

Kuidas Gadovist välja näeb ja pakendi sisu

Gadovist on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Pakendite sisu:

1 või 10 süsteviaali, millest igaüks sisaldab kas 7,5, 15 või 30 ml süstelahust.

1 või 10 infusioonipudelit, millest igaüks sisaldab 65 ml süstelahust (100 ml-s infusioonipudelis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

[Täidetakse riiklikult]

Tootja:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlin, Saksamaa
Tel: +49 30 468-1111

See ravim on saanud müügiloo Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Gadovist
Belgia	Gadovist
Taani	Gadovist
Soome	Gadovist
Prantsusmaa	Gadovist
Saksamaa	Gadovist
Kreeka	Gadovist
Iirimaa	Gadovist
Itaalia	Gadovist

Luksemburg	Gadovist
Holland	Gadovist
Norra	Gadovist
Portugal	Gadovist
Hispaania	Gadovist
Rootsi	Gadovist
Ühendkuningriik	Gadovist

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}. [Täidetakse riiklikult]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

- Enne süstimist

See ravimpreparaat on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida.

Gadovist'i kasutamine ei ole lubatud, kui selle värvus on oluliselt muutunud, lahuses on tahkeid osakesi või kui konteiner on defektne.

- Käsitlemine

Viaalid

Süstla täitmine Gadovistiga ei ole lubatud varem, kui vahetult enne kasutamist. Kontrastaine lahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb hävitada.

Suuremahulised konteinerid

Lisaks kehtib 65 ml infusioonipudeli kohta alljärgnev:

Kontrastainet tuleb manustada automaatsüstla abil. Süstla ja patsiendi vaheline ühendusvoolik (patsiendivoolik) tuleb iga uuringu järel vahetada.

Pudelisse allesjäänud kontrastaine, ühendusvoolikud ja kõik süstesüsteemi ühekordsed osad tuleb hävitada 8 tunni jooksul. Lisaks tuleb rangelt järgida kõiki vastavate seadmete tootjate poolt kehtestatud juhiseid.

Ükskõik milline lahuse kogus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutata, tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Lisainfot Gadovist'i kasutamise kohta saate lugeda infolehe lõigust 3.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Gadovist 1,0 mmol/ml süstelahus süstelis

Gadobutrool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage palun nõu oma arstiga või isikuga (radioloog), kes teile Gadovisti manustab või haigla/MRI-keskuse töötajatega.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või radioloogile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Gadovist ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Gadovist'i kasutamist
3. Kuidas Gadovist'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Gadovist'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON GADOVIST JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Gadovist on kontrastaine aju, lüüslamba, veresoonte, maksa ja neerude magnetresonantstomograafia tegemiseks.

MRI on meditsiinidiagnostilise pildistuse vorm, mis kasutab ära veemolekulide käitumist normaalses ja anormaalsetes kudedes. Seda tehakse magnetite ja raadiolainete kompleksüsteemi abil. Arvutid salvestavad tegevuse ja moodustavad sellest kujutised.

Ravim on saadaval intravenoosse süstelahusena. Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE GADOVIST'I KASUTAMIST

Ärge kasutage Gadovist'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) gadobutrooli või Gadovist'i mõne koostisosa suhtes (vt „Mida Gadovist sisaldab”).

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Gadovist

- kui teil esineb või on esinenud allergia (nt heinapalavik, nõgestõbi) või astma,
- kui teil on varem esinenud reaktsioon kontrastaine vastu,
- kui teil on nõrk neerude talitus,
- kui teil on tõsine südame- või veresoonte haigus,
- kui teil on madal kaaliumitase,
- kui teil või kellelgi teie perekonnast on esinenud probleeme südame elektrilise rütmiga (pikenenud QT sündroom),
- kui teil on pärast ravimite kasutamist esinenud muutusi südame rütmis või löögisageduses,
- kui teil esineb ajutalitluse häireid koos krampidega või teisi närvisüsteemi haigusi.

Enne Gadovisti määramist rääkige oma arstile, kui teil esineb ükskõik milline nendest seisunditest. Teie arst otsustab, kas planeeritavat uuringut on võimalik teha või mitte.

- Pärast Gadovisti kasutamist võivad ilmned allergialaadsed reaktsioonid. Võimalik on tõsiste reaktsioonide esinemine. Esinenud on hilisreaktsioone (mõne tunni või päeva möödudes) (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”).
- Teavitage oma arsti, kui teil on südamestimulaator või kehas ükskõik millised rauda sisaldavad implantaadid või kinnitusklaambrid.
- Kui te olete alla 18-aastane, ei soovitata Gadovisti kasutada.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti puudutab see ravimeid, mis muudavad südame rütmi või löögisagedust.

Rasedus ja imetamine

Rääkige oma arstile, kui olete rase või võite osutada rasedaks, sest Gadovisti ei tohi kasutada raseduse ajal, kui seda ei peeta ilmtingimata vajalikuks.

Teavitage oma arsti, kui te imetate või plaanite imetada. Imetamine tuleb Gadovisti kasutamise järgselt katkestada vähemalt 24 tunniks.

Oluline teave mõningate Gadovist'i koostisainete suhtes

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuse kohta (põhineb keskmisel kogusel, mida manustatakse 70 kg kaaluva inimesele), s.t põhimõtteliselt on ravim naatriumivaba.

3. KUIDAS GADOVIST'I KASUTADA

Arst süstib Gadovist'i veeni väikese nõela kaudu. Gadovist'i manustatakse vahetult enne MRI-uuringut. Pärast süstimist jälgitakse teid vähemalt 30 minuti vältel.

Gadovist'i tegelik annus teie jaoks sõltub teie kehakaalust ja uuritavast piirkonnast:

tavaliselt piisab ühest 0,1 milliliitrisest Gadovist'i annusest ühe kilogrammi kehakaalu kohta (st, et 70 kg kaaluva inimese jaoks on annuseks 7 milliliitrit). Maksimaalselt võib manustada kokku 0,3 milliliitrit Gadovist'i ühe kilogrammi kehakaalu kohta.

Lisainfot Gadovist'i manustamise ja käsitlemise kohta saate lugeda infolehe lõpuosast.

Kui te kasutate Gadovist'i rohkem kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline. Kui see siiski juhtub, ravib arst kõiki ilmnevaid sümptomeid. Mõningatel juhtudel kontrollib arst teie südame ja neerude õiget talitlust.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Gadovist põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Alljärgnevalt on loetletud võimalikud kõrvaltoimed esinemissageduse järgi, kasutades järgmisi kategooriaid.

Aeg-ajalt: võivad esineda $\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$ patsiendil.

Harv: võivad esineda $1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$ patsiendil.

Kõrvaltoimed, mida on täheldatud enne Gadovisti heakskiitmist läbi viidud kliiniliste uuringute käigus.

Aeg-ajalt	Harv
Peavalu	Lõhnatundlikkuse häired
Peapööritustunne	Hingamisraskus
Tuimus- või pakitsustunne	Oksendamine
Maitsetundlikkuse häired	Nõgestõbi
Iiveldus (halb enesetunne)	(kõrvenõgeselaadne lööve)
Veresoonte laienemine	Nahalööve
Valu süstekohal	Madal vererõhk
Süstekoha reaktsioon	Allergialaadne reaktsioon

Gadovisti süstimise ajal või selle järgselt on aeg-ajalt täheldatud lühiajalist kerget või mõõdukat külma- või soojatunnet või valu süstekohal.

Kui Gadovisti on süstitud veeni kõrvale, võib see põhjustada lokaalset mitu minutit kestvat valu.

Muud kõrvaltoimed, millest on teada antud pärast Gadovisti heakskiitmist.

Harv
Südameseiskus, tahhükardia
Teadvusekaotus, krambid
Konjunktiviit, silmalaugude turse (ödeem)
Minestamine, nahapunetus
Hingamisraskus (bronhospasm, kõriturse), hingamisseiskus, huulte sinakaks muutmine, köha, aevastamine.
Näoturse (ödeem), ülemäärane higistamine, sügelus, nahapunetus
Minestamine, nahapunetus
Kuumatunne, üldine halb enesetunne
Tõsine allergialaadne reaktsioon (šokk)

Nagu ka teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamise korral, võivad harva ilmned **allergialaadsed reaktsioonid** (ülitundlikkus ja anafülaksia), s.h tõsised reaktsioonid (šokk), mis nõuavad viivitamatut meditsiinilist sekkumist. Kerge näo, huulte, keele või kõriturse, köha, sügelus, nohu, aevastamine ja nõgestõbi (kõrvenõgesetaoline lööve) võivad olla esimesteks märkideks toimuvast tõsisest reaktsioonist.

Teavitage viivitamatult MRI-osakonna töötajaid, kui teil esineb ükskõik milline nendest nähtudest või hingamisraskus.

Harvadel juhtudel on täheldatud hilinevad allergialaadseid reaktsioone, mis tekivad pärast Gadovisti manustamist mõne tunni kuni mõne päeva möödudes. Sellisel juhul pöörduge oma arsti või radioloogi poole.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või radioloogile.

5. KUIDAS GADOVIST'I SÄILITADA

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Gadovist'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast {kuupäev PP.KK.AAAA}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Gadovist sisaldab

- Toimeaine on gadobutrool 604,72 mg 1 mmol/ml kohta.
- Abiained on kalkobutroolnaatrium, trometamool, vesinikkloriidhape ja süstevesi.

1 süstel 5,0 ml lahusega sisaldab 3 023 mg gadobutrooli.

1 süstel 7,5 ml lahusega sisaldab 4 535 mg gadobutrooli.

1 süstel 10 ml lahusega sisaldab 6 047 mg gadobutrooli.

1 süstel 15 ml lahusega sisaldab 9 070 mg gadobutrooli.

1 süstel 20 ml lahusega sisaldab 12 094 mg gadobutrooli.

Kuidas Gadovist välja näeb ja pakendi sisu

Gadovist on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Pakendite sisu:

1 või 5 süstelit, millest igaüks sisaldab 5, 7,5 või 10 ml süstelahust (10 ml-s süstelites),

1 või 5 süstelit, millest igaüks sisaldab 15 ml süstelahust (17 ml-s süstelites),

1 või 5 süstelit, millest igaüks sisaldab 20 ml süstelahust.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja:

[Täidetakse riiklikult]

Tootja:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlin, Saksamaa

Tel: +49 30 468-1111

See ravim on saanud müügiloo Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Gadovist
Belgia	Gadovist
Taani	Gadovist

Soome	Gadovist
Prantsusmaa	Gadovist
Saksamaa	Gadovist
Kreeka	Gadovist
Iirimaa	Gadovist
Itaalia	Gadovist
Luksemburg	Gadovist
Holland	Gadovist
Norra	Gadovist
Portugal	Gadovist
Hispaania	Gadovist
Rootsi	Gadovist
Suurbritannia	Gadovist

Infoleht on viimati koostöölastatud {KK/AAAA}. [Täidetakse riiklikult].

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajatele:

- Enne süstimist

See ravimpreparaat on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida.

Gadovist'i kasutamine ei ole lubatud, kui selle värvus on oluliselt muutunud, lahuses on tahkeid osakesi või kui konteiner on defektne.

- Käsitsemine

Gadovist'i ei ole lubatud süstimisvalmis seada varem, kui vahetult enne kasutamist. Gadovist'i lahus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutatud, tuleb hävitada.

Ükskõik milline lahuse kogus, mida ühe uuringu jooksul ära ei kasutata, tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Lisainfot Gadovist'i kasutamise kohta saate lugeda infolehe lõigust 3.