

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
DE - Saksa	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injektioneste, liuos	Laskimonsisäisesti
DE - Saksa	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa	Laskimonsisäisesti
ES - Espanja	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injektioneste, liuos	Laskimonsisäisesti
ES - Espanja	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa	Laskimonsisäisesti

LIITE II

EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO GADOBUTROLIN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

1. Johdanto ja taustatietoa

Gadograf sisältää gadobutrolia. Gadobutroli on neutraali makrosyklinen gadoliniumkompleksi, jolla on kontrastia tehostavia ominaisuuksia. Sitä käytetään magneettikuvauksessa (MRI). Magneettikuvaus on diffuusin maksasairauden arvioinnissa ja havaitsemisessa sekä fokaalisen maksasairauden tarkemmassa luonnehdinnassa yleisesti käytetty tekniikka. Gd-pohjaisia varjoaineita annetaan usein ennen varjoainetehostettua dynaamista maksan magneettikuvauksia. Ne voivat edistää fokaalisten maksaleesioiden toteamista ja luokittelua.

Magneettikuvaustekniikoiden merkitys munuaispatologioiden yhteydessä on kasvanut erityisesti käytettyinä sellaisten varjoaineiden kanssa, joiden avulla voidaan arvioida munuaisten perfuusion eri vaiheet. Kun Gadograf-bolusinjektio on annettu laskimonsisäisesti, magneettikuvauksella voidaan saada tärkeitä tietoja elimen hyper- tai hypoperfuusiosta ja leesioista. Tällöin on helpompi erottaa patologiset prosessit, luokitella munuaisen massa ja määrittellä munuaisen neoplasmat.

Gadograf koostuu epäspesifisistä, molekyylipainoltaan kevyistä, solunulkoisista gadoliniumkelaateista. Gadograf sisältää 1,0 mmol/ml gadoliniumia ja sen osmolaliteetti on 1 603 mosmol/kg H₂O 37 °C:ssa. Gadograf oli ensimmäinen 1,0-molaariseksi liuokseksi kehitetty paramagneettinen varjoaine, jolloin suuremmassa annoksessa tarvitaan pienempi määrä valmistetta.

Gadograf 1.0 mmol/ml (INN gadobutroli) hyväksyttiin käytettäväksi *“Varjotehosteaineeksi pään ja selkärangan magneettikuvaukseen”* (MRI) Saksassa tammikuussa 2000 ja myöhemmin heinäkuussa 2001 Espanjassa vastavuoroinen tunnustamismenettelyn kautta. Käyttöaihetta *varjoainetehostettu magneettiangiografia*” (CE-MRA) laajennettiin marraskuussa 2003.

2. Lausuntopyyntömenettely

Vastavuoroinen tunnustamismenettely aloitettiin kesäkuussa 2005. Viitejäsenvaltio oli Saksa. Menettelyssä käsiteltiin tyyppin II muutoshakemusta seuraavan käyttöaiheen lisäämiseksi: *Kehon muiden osien varjoainetehostettu magneettikuvaus: maksa, munuaiset*; sekä seuraavan annostusta ja antotapaa/annosta koskevan lisäyksen tekemiseksi: *Kehon muiden osien CE-MRI: Suositeltu annos aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M -liuosta.*

Vastavuoroinen tunnustamismenettely päätettiin menettelyn 221. päivänä 9. toukokuuta 2006, jolloin hyväksyttiin ehdotettu käyttöaihe sekä maksan ja munuaisten kuvausta koskevien tutkimusten tulosten lisääminen osaan 5.1.

Tämän johdosta Espanja esitti käyttöaiheen sanamuotoon liittyvän vastalauseen. Espanjan mielestä hyväksytty käyttöaihe ei vastannut tätä Gadografin muutoshakemusta varten toimitettujen kahden päätutkimuksen tutkimuspopulaatiota eikä kliinistä käyttöyhteyttä, jossa Gadografin on osoitettu olevan diagnostisesti yhtä tarkka kuin vertailulääkevalmiste.

Menettelyn päättämisen jälkeen Espanjan lääkevirasto pani lääkevalmistekomiteassa vireille lausuntopyynnön väl miesmenettelyä varten direktiivin 2001/83/EY 36 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

Käsiteltyään lausuntopyynnön perusteita toukokuussa 2006 pidetyssä täysistunnossaan lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa selvittämään kansanterveyttä koskevan vastalauseen ja laati kysymysluettelon. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan vastaus seuraaviin kysymyksiin:

- 1) Nykyinen käyttöaihe ei vastaa tätä Gadografin muutosta varten toimitetuissa kahdessa päätutkimuksessa käytettyä tutkimuspopulaatiota eikä kliinistä käyttöyhteyttä, jossa Gadografin on osoitettu olevan diagnostisesti yhtä tarkka kuin vertailulääkevalmiste. Kahdessa päätutkimuksessa oli mukana vain sellaisia potilaita, joilla muiden diagnostisten kokeiden tai histopatologian vuoksi epäiltiin vahvasti maksan tai munuaisten fokaalista sairautta tai oli todettu sellainen. Tämän vuoksi hyväksytyn käyttöaiheen tulee vastata tutkittua populaatiota ja siitä olisi käytävä ilmi, ettei sitä ole tarkoitettu yleisesti kaikille potilaille, joille tehdään varjoainetehostettu maksan tai munuaisten

magneettikuvaus. Lisäksi käyttöaiheen sanamuodosta tulee käydä ilmi kliininen käyttöyhteys, jossa Gadografin on osoitettu olevan diagnostisesti yhtä tarkka kuin vertailulääkevalmiste. Kliininen käyttöyhteys on vähintään yhden maksan tai munuaisen pahanlaatuisen leesio oikea paikantaminen yksittäisellä potilaalla ennen ja jälkeen varjoaineen antamista otettujen magneettikuvien perusteella.
”Varjoainetehostettu magneettikuvaus (MRI) maksan tai munuaisen pahanlaatuisen leesio oikeaa paikannusta varten potilailla, joilla muiden diagnostisten kokeiden tai histopatologian perusteella epäillään vahvasti maksan tai munuaisten fokaalista sairautta tai on todettu sellainen.”

- 2) Pyydettyä käyttöaihetta ei voida hyväksyä alle 18-vuotiaiden pediatrialle potilaspopulaatiolle, sillä toimitetuissa päätutkimuksissa ei ole tietoja Gadografin tehosta ja turvallisuudesta varjoainetehostetussa magneettikuvauksessa tällä populaatiolla. Myyntiluvan haltijan tulee lisätä seuraava lause osaan 4.2:

”Gadograf-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.”

- 3) Myyntiluvan haltijaa pyydetään toimittamaan tiedot tämän lääkevalmisteen kliinisestä hyödyistä pyydettyssä käyttöaiheessa (suoraan tai epäsuorasti) asiakirjan Points of Consider on the evaluation of diagnostic agents (CPMP/EWP/1119/98) (diagnostisten aineiden arvioinnissa huomioon otettavat seikat) mukaisesti. Yksi diagnostisen aineen hyväksymisen edellytyksistä on, että sen voidaan osoittaa vaikuttavan diagnostiseen päättelyyn kliinisessä käyttöyhteydessä, jossa koetta on tarkoitus käyttää, ellei tällaista vaikutusta voida osoittaa epäsuorasti tai aiempien tietojen pohjalta. Ei ole täysin selvää, että tarkat diagnostiset tiedot sinällään ovat hyödyllisiä, joten myyntilupahakemuksen tulee sisältää tietoja, jotka tukevat väitettä, että tiedoista on ollut kliinistä hyötyä tämän osa-alueen suorassa arvioinnissa toimitetuissa kliinisissä kokeissa, tai aiemmin julkaistujen tieteellisten todisteiden perusteella.

3. Keskustelu

Myyntiluvan haltija toimitti vastauksensa lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon 29. syyskuuta 2006. Vastauksessaan myyntiluvan haltija myöntää kysymykseen 1) viitaten, että päätutkimusten potilaspopulaatiossa on joitakin rajoituksia verrattuna odotettuun potilaspopulaatioon, joille tehdään CE-MRI. Nämä rajoitukset johtuvat kuitenkin metodologisista vaatimuksista, jotta Gadograf-tehostetun magneettikuvauksen diagnostinen teho voitiin osoittaa riittävän selvästi päätutkimuksissa. Kysymykseen 2) viitaten myyntiluvan haltija myönsi, että Gadografia ei ole tutkittu riittävästi hyväksytyissä käyttöaiheissa (mukaan luettuna uusi käyttöaihe: maksan ja munuaisten varjoainetehostettu magneettikuvaus) alle 18-vuotiailla potilailla.

Myyntiluvan haltijan toimittamaa vastausta ja esittelijöiden arviota harkittuaan lääkevalmistekomitea esitti 16. marraskuuta 2006 lisätietopyynnön, jossa myyntiluvan haltijaa pyydettiin laajentamaan kliinistä käytettävyyttä koskevia tietoja ja kommentoimaan ehdotettua sanamuotoa, joka koskee käyttöaihetta valmisteyhteenvedon osassa 4.1 ja annostusta valmisteyhteenvedon osassa 4.2.

Vastauksessaan myyntiluvan haltija käsitteli kliinistä käytettävyyttä vertaamalla Gadograf-tehostettua magneettikuvausta Magnevist-tehostettuun magneettikuvaukseen, ja korosti Gadografin diagnostista tehoa. Lisäksi myyntiluvan haltija hyväksyi lääkevalmistekomitean ehdottaman sanamuodon seuraavasti:

Osa 4.1 (käyttöaihe):

”Maksan tai munuaisten varjoainetehostettu magneettikuvaus potilailla, joilla vahvasti epäillään tai on todettu fokaalisia leesioita, näiden leesioiden luokittelemiseksi hyvänlaatuisiksi tai pahanlaatuisiksi.”

Osa 4.2 (annostus):

”Gadograf-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.”

4. Johtopäätökset

Kliininen käytettävyys osoitettiin hyväksyttävästi ja myyntiluvan haltija hyväksyi ehdotetun sanamuodon. Näin ollen lääkevalmistekomitea päätti, että toimitettujen tietojen perusteella voidaan tehdä johtopäätös, että Gadografin diagnostinen teho fokaalisten maksa- tai munuaisleesioiden luokittelemiseksi hyvänlaatuisiksi tai pahanlaatuisiksi sekä Gadografin kliininen turvallisuus on osoitettu riittävän selvästi kliinisissä päätutkimuksissa, joissa Gadograf-tehostettua magneettikuvausta verrattiin Magnevist-tehostettuun magneettikuvaukseen.

Myyntiluvan haltija on päivittänyt valmisteyhteenvedon osat 4.1 ja 4.2 lääkevalmistekomitean pyyntöjen mukaisesti.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISELLE

Sen johdosta, että

- komitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 36 artiklan 1 kohdan mukaisen lausuntopyynnön Gadografin ja sen rinnakkaisnimien osalta, jotka eritellään liitteessä I
- CHMP suositteli, että lisäkäyttöaihe ”***Maksan tai munuaisten varjoainetehostettu magneettikuvaus potilailla, joilla vahvasti epäillään tai on todettu fokaalisia leesioita, näiden leesioiden luokittelemiseksi hyvänlaatuisiksi tai pahanlaatuisiksi***” voidaan myöntää Gadografille.

CHMP suosittelee Gadografin ja sen rinnakkaisnimien (katso liite I) myyntiluvan muuttamista (käyttöaiheen laajennus) liitteessä III esitetyn valmisteyhteenvedon mukaisesti.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 604,72 mg gadobutrolia (vastaten 1,0 mmol gadobutrolia, joka sisältää 157,25 mg gadoliniumia).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet: Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositeetti 37 °C:ssa: 4,96 mPa·s

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Pään ja selkärangan magneettikuvaus (MRI).

Maksan tai munuaisten magneettikuvaus (MRI) potilaille, joilla erityisesti epäillään olevan tai joilla on todettu olevan paikallisia leesioita, jotta voidaan määrittää, ovatko leesiot hyvän- vai pahanlaatuisia.

Magneettiangiografia (MRA).

4.2 Annostus ja antotapa

Gadograf-injektion pitäisi antaa ainoastaan magneettikuvaukseen perehtynyt lääkäri.

- Yleistä

Tarvittava annos annetaan bolusinjektiona laskimoon. Varjoainetehostettu magneettikuvaus voidaan aloittaa välittömästi injisoinnin jälkeen (pian injektion antamisen jälkeen, riippuen käytetyistä pulssisekvensseistä ja kuvausprotokollasta). Optimaalinen tehostuminen on havaittavissa magneettiangiografiassa valtimovaiheessa (first-pass) ja keskushermostoon liittyvissä käyttöaiheissa noin 15 minuutin kuluessa Gadograf-injektiosta (leesio/kudostyyppistä riippuen). Tehostuminen kudoksissa kestää yleensä enimmillään 45 minuuttia Gadograf-injektion antamisesta.

T₁-painotteiset kuvantamissekvenssit soveltuvat erityisen hyvin varjoainetehosteisiin tutkimuksiin.

Laskimonsisäinen varjoaine tulee antaa potilaan ollessa makuuasennossa, mikäli se on mahdollista. Tämän jälkeen potilasta tulee seurata vähintään puolen tunnin ajan, koska kokemus on osoittanut, että suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tänä aikana.

- Annostus
- Aikuiset

Keskushermostoon liittyvät käyttöaiheet:

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta. Jos magneettikuva ei poikkea tavanomaisesta, mutta edelleen epäillään, että potilaalla on leesio tai jos täsmällisempi tieto vaikuttaisi potilaan hoitoon, voidaan 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä injektioista antaa enimmillään 0,2 mmol/kg lisää.

Maksan ja munuaisten magneettikuvaus:

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta.

Magneettiangiografia:

Yhden kuvausalan (field-of-view) kuvantaminen: 7,5 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 10 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän. Annokset vastaavat 0,1–0,15 mmol/kg

Useamman kuin yhden kuvausalan kuvantaminen: 15 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 20 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,2–0,3 mmol/kg).

- Lapsipotilaat

Gadograf-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gadograf-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on korjaamaton hypokalemia. Vakavaa sydän- ja verisuonitautia sairastavalle potilaalle Gadograf-valmistetta tulisi antaa vasta riski-/hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen, sillä tietoa valmisteen käytöstä kyseisillä potilailla on olemassa toistaiseksi vain rajallisesti.

Gdograf-valmistetta tulisi käyttää varoen, jos

- potilaalla tai hänen sukulaisillaan esiintyy synnynnäisesti pitkä QT-oireyhtymä
- potilaalla on esiintynyt rytmihäiriöitä sydämen repolarisaatiovaihetta hidastavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä
- potilas käyttää lääkevalmisteita, joiden tiedetään hidastavan sydämen repolarisaatiovaihetta esim. luokan III antiarytmialääkkeitä (esim. amiodaroni ja sotaloli).

Sitä mahdollisuutta, että Gadograf saattaa yksittäisillä potilailla aiheuttaa nk. kääntyvien kärkien takyarytmiaa eli torsade de pointes -rytmihäiriöitä, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Koska varjoaineen poistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistöstä on hidastunut, on tutkimuksen hyöty-/riskisuhde heillä arvioitava huolellisesti. Erityisen vaikeissa tapauksissa suositellaan Gadograf-valmisteen poistamista elimistöstä kehonulkoisen hemodialyysin avulla. Varjoaineen poistamiseksi elimistöstä tarvitaan vähintään kolme dialyysikertaa viiden päivän kuluessa injektioista.

Munuaisten toiminnan heikkenemistä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut pieni määrä potilaita. Munuaistoksisuuden mahdollisuutta tai munuaisten vajaatoiminnan pahenemista ei voida rajallisten tietojen perusteella sulkea pois.

Gadograf-valmisteen käyttöä koskevat normaalit magneettikuvaukseen liittyvät turvallisuusvaatimukset, erityisesti on vältettävä ferromagneettisia materiaaleja.

Yliherkkyysreaktioita, joita on raportoitu muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä, on havaittu myös Gadograf-valmisteen käytön yhteydessä. Jotta hätätilanteissa voidaan toimia välittömästi on

lääkityksen ja välineistön (esim. intubaatioputki ja ventilaattori) oltava tutkimusta tehtäessä käsillä. Jos potilaalla on allergista taipumusta, Gadograf-valmisteen käyttöä koskevan päätöksen on perustuttava huolelliseen riski-hyötysuhteen arviointiin. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä anafylaktisia reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua).

Kuten muiden gadoliinia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä tulee erityistä varovaisuutta noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat herkästi kouristuskohauksia.

Injisoiattaessa Gadograf-valmistetta pieniin laskimoihin saattaa haittavaikutuksena ilmetä punoitusta ja turvotusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Raskaus ja imetys

Gadobutrolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää tietoa. Eläinkokeissa gadobutrolin kantavalle naaraalle toksisten annosten (8 - 17 -kertainen annos diagnostiseen annokseen verrattuna) toistuva anto aiheutti sikiön kehityksen hidastumista ja sikiökuolleisuutta, muttei ollut teratogeeninen. Kerta-annostelun potentiaalisia riskejä ihmisessä ei tunneta.

Gadograf-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Gadograf-valmisteen erittymistä äidinmaitoon ei ole toistaiseksi tutkittu.

Eläimillä pieniä määriä gadobutrolia erittyy maitoon (alle 0,01 % annetusta annoksesta). Imetys tulee keskeyttää vähintään 24 tunniksi gadobutrolin antamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat harvinaisia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) tai melko harvinaisia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Haittatapahtumat kliinisissä tutkimuksissa (käyttökokemus yli 2900 potilaalla)		Muut markkinoilletulon jälkeisten spontaanien ilmoitusten perusteella havaitut haittavaikutukset
Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Sydän			Sydänpysähdys Sydämen tiheälyöntisyys
Hermosto	Päänsärky Huimaus Parestesia Makuaistin häiriö	Parosmia	Tajunnan menetys Kouristelu
Silmät			Konjunktiviitti

	Haattatapahtumat kliinisissä tutkimuksissa (käyttökokemus yli 2900 potilaalla)		Muut markkinoilletulon jälkeisten spontaanien ilmoitusten perusteella havaitut haittavaikutukset
Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
			Silmäluomien turvotus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus	Hengityspysähdys Bronkospasmi Syanoosi Nielun turvotus Yskä Aivastelu
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma Ihottuma	Kasvojen turvotus Hikoilun lisääntyminen Kutina Punoitus
Verisuonisto	Vasodilataatio	Hypotensio	Verenkiertokollapsi Punoitus
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Injisointipaikan kipu Injisointipaikan reaktio		Lämmön tunne Huonovointisuus
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen sokki

Muita turvallisuutta koskevia tietoja:

Melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia ovat lyhytkestoinen lievä tai kohtalainen kylmän, lämmön tai kivun tunne pistoskohdassa laskimoon piston tai varjoaineen injisoinnin yhteydessä.

Gadograf-valmisteen injisointi laskimoa ympäröivään kudokseen voi aiheuttaa useita minuutteja kestävä kudoskipun.

Yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikariaa, ihottumaa, vasodilataatiota) on raportoitu melko harvoin ja ne ovat olleet lieviä tai kohtalaisia. Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä anafylaktisia reaktioita, jopa sokki. Viivästyneitä anafylaktisia reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua) on havaittu harvoin (katso kohta 4.4).

Allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita useammin yliherkkyyssreaktioita.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tutkittu maksimaalinen vuorokausiannos on 1,5 mmol gadobutrolia painokiloa kohti.

Kliinisen käytön yhteydessä ei toistaiseksi ole havaittu oireita yliannoksen aiheuttamasta myrkytyksestä.

Koska yliannos Gadograf-valmistetta saattaa vaikuttaa sydämen repolarisaatiovaiheeseen, ovat häiriöt sydämen rytmisä mahdollisia. Varotoimenpiteenä suositellaan sekä sydämen ja verisuonten toiminnan (EKG mukaanlukien) että munuaisten toiminnan seurantaa.

Yliannostuksen yhteydessä Gadograf voidaan poistaa elimistöstä kehonulkoisen dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: V08C A09

Paramagneettinen varjoaine.

Kontrastin tehostuminen magneettikuvauksessa perustuu gadobutroliin, joka on gadolinium(III):n ja makrosyklinen ligandi dihydroksi- hydroksimetyylipropyyli-tetra-atsa-syklododekaani-triasetaattihapon (butroli) muodostama non-ioninen kompleksi.

Kliinisessä työssä käytettyinä annoksina gadobutroli lyhentää protonien relaksaatioaikoja kudostesteissä. Arvoilla 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40 °C, paramagneettinen vaikutus (relaksiivisuus) määriteltynä T₁-relaksaatioaikana on noin 3,6 l/mmol/s ja T₂-relaksatioaika on noin 4 l/mmol/sek. Alueella 0,47-2,0 T relaksiivisuus on vain vähäisessä määrin riippuvainen magneetikentän voimakkuudesta.

Gadobutroli ei läpäise intaktia veri-aivoestettä eikä niin ollen kerry terveeseen aivokudokseen eikä leesioihin, joissa veri-aivoeste on normaali. Kudosten paikallisen gadobutrolipitoisuuden ollessa suuri T₂ -vaikutus heikentää signaalin intensiteettiä.

Keskeisessä faasin III maksatutkimuksessa keskimääräinen herkkyys ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen oli 79 % ja tarkkuus 81 %, kun tarkasteltiin leesioiden löytymistä ja epäiltyjen pahanlaatuisten maksaleesioiden luokittelua (potilaskohtainen analyysi).

Keskeisessä faasin III munuaistutkimuksessa keskimääräinen herkkyys oli 91 % (potilaskohtainen analyysi) ja 85 % (leesiokohtainen analyysi) luokiteltaessa pahan- ja hyvänlaatuisia munuaislesioita. Keskimääräinen tarkkuus potilaskohtaisessa analyysissä oli 52 % ja leesiokohtaisessa analyysissä vastaavasti 82 %.

Maksatutkimuksessa herkkyys parani 33 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn herkkyystulokseen ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), ja munuaistutkimuksessa vastaavasti 18 % (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Maksatutkimuksessa tarkkuus parani 9 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn tarkkuustulokseen ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), kun taas munuaistutkimuksessa tarkkuus ei parantunut (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Kaikki tulokset ovat sokkoutettujen tutkimusten keskimääräisiä tuloksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäisen annon jälkeen gadobutroli jakautuu nopeasti ekstrasellulaaritilaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä.

Gadobutrolin farmakokinetiikka ihmisessä on annoksesta riippuvainen. Annostasolle 0,4 mmol/kg asti pitoisuus plasmassa alenee varhaisen jakautumisvaiheen jälkeen keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 1,83 tuntia (1,3-2,1 tuntia) munuaisteitse tapahtuvan eliminaationopeuden mukaisesti. Annostasolla 0,1 mmol/kg, plasman gadobutrolipitoisuudeksi mitattiin keskimäärin 0,59 mmol/l 2 minuutin kuluttua injektioista ja 0,3 mmol/l 60 minuutin kuluttua injektioista. Kahden tunnin kuluessa yli 50 % ja 12 tunnin kuluessa yli 90 % (tai 92 %) annetusta annoksesta on poistunut virtsan mukana. Annoksen ollessa 0,1 mmol/kg gadobutrolia keskimäärin 100,3±2,6 % annoksesta erittyi 72 tunnin kuluessa antamisesta. Terveillä ihmisillä gadobutrolin munuaispuhdistuma on 1,1-1,7 ml/min/kg ja siten verrattavissa inuliinin munuaispuhdistumaan, mikä osoittaa että gadobutroli erittyy lähinnä glomerulusfiltraation kautta. Alle 0,1 % annoksesta eliminoiduu ulosteen mukana. Plasmassa tai virtsassa ei ole metaboliitteja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta ja genotoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella valmistuksesta ei ole erityistä vaaraa ihmisille.

Lääkkeen toistuva anto lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hidasti rottien sikiön kehitystä ja lisäsi kaniinien ja apinoiden sikiökuolleisuutta vain kun kantavalle naaraalle annettiin sille toksisia annoksia (8 - 17 -kertainen annos diagnostiseen annokseen verrattuna). Tiedossa ei ole vaikuttaako kerta-annos samalla tavalla.

Suurimpien kliinisten annosten (0,25 mmol/kg) ja vielä korkeampien annosten (1,25 mmol/kg) yhteydessä eläimillä (koirilla) havaittiin annoksesta riippuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia mm. ohimenevää verenpaineen kohoamista (annoksesta riippuen 5 % tai 10 % verrattuna keittosuolaliuokseen) ja sydänlihaksen supistumista (5 % tai 16 % verrattuna keittosuolaliuokseen).

Sydän- ja verisuoniturvallisuutta selvittäneiden farmakologisten tutkimusten sekä I faasin kliinisten tutkimusten perusteella Gadograf saattaa tukkia sydämen kaliumkanavat ja vaikuttaa sydämen repolarisaatiovaiheeseen, kun annettu annos on 3–8 kertaa suurempi kuin potilaalle tavallisesti annettava annos. Siksi ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että Gadograf aiheuttaa torsade de pointes –rytmihäiriöitä eli kääntyvien kärkien takyarytmiaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumnatriumbutroli
Trometamoli
Kloorivetyhappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika:
3 vuotta.

Avatun injektiopullon kesto aika:

Tutkimuksesta käyttämättä jäänyt injektioneeste on hävitettävä. On osoitettu, että käyttöönotettu liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia huoneenlämmössä. Mikrobiologiset seikat huomioiden valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, ovat käyttöön otetun liuoksen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Liuosta ei saisi säilyttää kuin korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei avaaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

Seuraava koskee 65 ml infuusiopulloja:

Infuusiopullon aseptisissä oloissa tapahtuneen avaamisen jälkeen Gadograf on stabiili vähintään 8 tuntia huoneenlämmössä.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Avatun steriilin valmisteen säilytystä kuvaillaan kohdassa 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi 7,5 ml, 15 ml tai 30 ml injektioneestettä sisältävä injektiopullo (tyypin I lasi), jossa on tulppa (klooributyylimuovi) ja sisä- ja ulkopuolelta lakatusta alumiinista sekä värillisestä polypropyleenistä valmistettu muovipäällys.

Yksi 65 ml injektioneestettä sisältävä infuusiopullo (tyypin II lasi), jossa on tulppa (klooributyylimuovi) ja sisä- ja

ulkopuolelta lakatusta alumiinista sekä värillisestä polypropyleenistä valmistettu muovipäällys.

Pakkauskoot:

1 ja 10 injektiopulloa

1 ja 10 pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohteet

Tämä lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä.

Gadograf-valmistetta ei pidä käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

Gadograf vedetään ruiskuun injektiopullostani juuri ennen käyttöä. Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt varjoaine on hävitettävä.

Seuraava koskee 65 ml infuusiopullojen käyttöä:

Varjoaine tulee annostella autoinjektorilla.

Injektorista potilaaseen tuleva letku (potilaan letku) tulee vaihtaa jokaisen tutkimuksen jälkeen. Kaikki pulloon jäänyt käyttämätön varjoaine, yhdisteletkut sekä kaikki injektiojärjestelmän kertakäyttöiset osat tulee hävittää 8 tunnin kuluessa. Kaikkia eri tarvikevalmistajien lisäohjeita tulee myös tarkasti noudattaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: [täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 24.01.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos kerta-annosruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 604,72 mg gadobutrolia (vastaten 1,0 mmol gadobutrolia, joka sisältää 157,25 mg gadoliniumia).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositeetti 37 °C:ssa: 4,96 mPa·s

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos kerta-annosruiskussa

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.2 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

Pään ja selkärangan magneettikuvaus (MRI).

Maksan tai munuaisten magneettikuvaus (MRI) potilailla, joilla erityisesti epäillä olevan tai joilla on todettu olevan paikallisia leesioita, jotta voidaan määrittää ovatko leesiot hyvän- vai pahanlaatuisia.

Magneettiangiografia (MRA).

4.2 Annostus ja antotapa

Gadograf-injektion pitäisi antaa ainoastaan magneettikuvaukseen perehtynyt lääkäri.

- Yleistä

Tarvittava annos annetaan bolusinjektiona laskimoon. Varjoainetehostettu magneettikuvaus voidaan aloittaa välittömästi injisoinnin jälkeen (pian injektion antamisen jälkeen, riippuen käytetyistä pulssisekvensseistä ja kuvausprotokollasta). Optimaalinen tehostuminen on havaittavissa magneettiangiografiassa valtimovaiheessa (first-pass) ja keskushermostoon liittyvissä käyttöaiheissa noin 15 minuutin kuluessa Gadograf-injektiosta (leesio/kudostyyppistä riippuen). Tehostuminen kudoksissa kestää yleensä enimmillään 45 minuuttia Gadograf-injektion antamisesta.

T₁-painotteiset kuvantamissekvenssit soveltuvat erityisen hyvin varjoainetehosteisiin tutkimuksiin.

Laskimonsisäinen varjoaine tulee antaa potilaan ollessa makuuasennossa, mikäli se on mahdollista. Tämän jälkeen potilasta tulee seurata vähintään puolen tunnin ajan, koska kokemus on osoittanut, että suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tänä aikana.

- Annostus

- Aikuiset

Keskushermostoon liittyvät käyttöaiheet:

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta.

Jos magneettikuva ei poikkea tavanomaisesta, mutta edelleen epäillään, että potilaalla on leesio tai jos täsmällisempi tieto vaikuttaisi potilaan hoitoon, voidaan 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä injektiosta antaa enimmillään 0,2 mmol/kg lisää.

Maksan ja munuaisten magneettikuvaus:

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta.

Magneettiangiografia:

Yhden kuvausalan (field-of-view) kuvantaminen: 7,5 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 10 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,1–0,15 mmol/kg).

Useamman kuin yhden kuvausalan kuvantaminen: 15 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 20 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,2–0,3 mmol/kg).

- **Lapsipotilaat**

Gadograf-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja/tai tehosta ovat toistaiseksi riittämättömät.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Gadograf-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on korjaamaton hypokalemia. Vakavaa sydän- ja verisuonitautia sairastavalle potilaalle Gadograf-valmistetta tulisi antaa vasta riski-/hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen, sillä tietoa valmisteen käytöstä kyseisillä potilailla on olemassa toistaiseksi vain rajallisesti.

Gadograf-valmistetta tulisi käyttää varoen, jos

- potilaalla tai hänen sukulaisillaan esiintyy synnynnäisesti pitkä QT-oireyhtymä
- potilaalla on esiintynyt rytmihäiriöitä sydämen repolarisaatiovaihetta hidastavien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä
- potilas käyttää lääkevalmisteita, joiden tiedetään hidastavan sydämen repolarisaatiovaihetta esim. luokan III antiarytmialääkkeitä (esim. amiodaroni ja sotaloli).

Sitä mahdollisuutta, että Gadograf saattaa yksittäisillä potilailla aiheuttaa nk. kääntyvien kärkien takyarytmiaa eli torsade de pointes -rytmihäiriöitä, ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

Koska varjoaineen poistuminen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistöstä on hidastunut, on tutkimuksen hyöty-/riskisuhde heillä arvioitava huolellisesti. Erityisen vaikeissa tapauksissa suositellaan Gadograf-valmisteen poistamista elimistöstä kehonulkoisen hemodialyysin avulla. Varjoaineen poistamiseksi elimistöstä tarvitaan vähintään kolme dialyysikertaa viiden päivän kuluessa injektiosta.

Munuaisten toiminnan heikkenemistä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut pieni määrä potilaita. Munuaistoksisuuden mahdollisuutta tai munuaisten vajaatoiminnan pahenemista ei voida rajallisten tietojen perusteella sulkea pois.

Gadograf-valmisteen käyttöä koskevat normaalit magneettikuvaukseen liittyvät turvallisuusvaatimukset, erityisesti on vältettävä ferromagneettisia materiaaleja.

Yliherkkyysreaktioita, joita on raportoitu muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä, on havaittu myös Gadograf-valmisteen käytön yhteydessä. Jotta hätätilanteissa voidaan toimia välittömästi on lääkityksen ja välineistön (esim. intubaatioputki ja ventilaattori) oltava tutkimusta tehtäessä käsillä.

Jos potilaalla on allergista taipumusta, Gadograf-valmisteen käyttöä koskevan päätöksen on perustuttava huolelliseen riski-hyötysuhteen arviointiin. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä anafylaktisia reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua).

Kuten muiden gadoliinia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä tulee erityistä varovaisuutta noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat herkästi kouristuskouristuksia.

Injisoiattaessa Gadograf-valmistetta pieniin laskimoihin saattaa haittavaikutuksena ilmetä punoitusta ja turvotusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Raskaus ja imetys

Gadobutrolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää tietoa. Eläinkokeissa gadobutrolin kantavalle naaraalle toksisten annosten (8 - 17 -kertainen annos diagnostiseen annokseen verrattuna) toistuva anto aiheutti sikiön kehityksen hidastumista ja sikiökuolleisuutta, muttei ollut teratogeeninen. Kerta-annostelun potentiaalisia riskejä ihmisessä ei tunneta.

Gadograf-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Gadograf-valmisteen erittymistä äidinmaitoon ei ole toistaiseksi tutkittu.

Eläimillä pieniä määriä gadobutrolia erittyy maitoon (alle 0,01 % annetusta annoksesta). Imetys tulee keskeyttää vähintään 24 tunniksi gadobutrolin antamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset ovat harvinaisia ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) tai melko harvinaisia ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Haittatapahtumat kliinisissä tutkimuksissa (käyttökokemus yli 2900 potilaalla)		Muut markkinoilletulon jälkeisten spontaanien ilmoitusten perusteella havaitut haittavaikutukset
Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
Sydän			Sydänpysähdys Sydämen tiheälyöntisyys
Hermosto	Päänsärky Huimaus Parestesia Makuuain häiriö	Parosmia	Tajunnan menetys Kouristelu
Silmät			Konjunktiviitti Silmäluomien turvotus
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina		Hengenahdistus	Hengityspysähdys Bronkospasmi Syanoosi

	Haittatapahtumat kliinisissä tutkimuksissa (käyttökokemus yli 2900 potilaalla)		Muut markkinoilletulon jälkeisten spontaanien ilmoitusten perusteella havaitut haittavaikutukset
Elinjärjestelmä	Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
			Nielun turvotus Yskä Aivastelu
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma Ihottuma	Kasvojen turvotus Hikoilun lisääntyminen Kutina Punoitus
Verisuonisto	Vasodilataatio	Hypotensio	Verenkiertokollapsi Punoitus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injisointipaikan kipu Injisointipaikan reaktio		Lämmön tunne Huonovointisuus
Immuunijärjestelmä		Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen sokki

Muita turvallisuutta koskevia tietoja:

Melko harvoin raportoituja haittavaikutuksia ovat lyhytkestoinen lievä tai kohtalainen kylmän, lämmön tai kivun tunne pistoskohdassa laskimoon piston tai varjoaineen injisoinnin yhteydessä.

Gadograf-valmisteen injisointi laskimoa ympäröivään kudokseen voi aiheuttaa useita minuutteja kestävä kudoskipun.

Yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikariaa, ihottumaa, vasodilataatiota) on raportoitu melko harvoin ja ne ovat olleet lieviä tai kohtalaisia. Harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä anafylaktisia reaktioita, jopa sokki. Viivästyneitä anafylaktisia reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua) on havaittu harvoin (katso kohta 4.4).

Allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita useammin yliherkkyyssreaktioita.

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tutkittu maksimaalinen vuorokausiannos on 1,5 mmol gadobutrolia painokiloa kohti.

Kliinisen käytön yhteydessä ei toistaiseksi ole havaittu oireita yliannoksen aiheuttamasta myrkytyksestä.

Koska yliannos Gadograf-valmistetta saattaa vaikuttaa sydämen repolarisaatiovaiheeseen, ovat häiriöt sydämen rytmissä mahdollisia. Varotoimenpiteenä suositellaan sekä sydämen ja verisuonten toiminnan (EKG mukaanlukien) että munuaisten toiminnan seurantaa.

Yliannostuksen yhteydessä Gadograf voidaan poistaa elimistöstä kehonulkoisen dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: V08C A09

Paramagneettinen varjoaine.

Kontrastin tehostuminen magneettikuvauksessa perustuu gadobutroliin, joka on gadolinium(III):n ja makrosyklinen ligandi dihydroksi- hydroksimetyylipropyyli-tetra-atsa-syklododekaani-triasetaattihapon (butroli) muodostama non-ioninen kompleksi.

Kliinisessä työssä käytettyinä annoksina gadobutroli lyhentää protonien relaksaatioaikoja kudostenesteessä. Arvoilla 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40 °C, paramagneettinen vaikutus (relaksiivisuus) määriteltynä T₁-relaksaatioaikana on noin 3,6 l/mmol/s ja T₂-relaksatioaika on noin 4 l/mmol/sek. Alueella 0,47-2,0 T relaksiivisuus on vain vähäisessä määrin riippuvainen magneettikentän voimakkuudesta.

Gadobutroli ei läpäise intaktia veri-aivoestettä eikä niin ollen kerry terveeseen aivokudokseen eikä leesioihin, joissa veri-aivoeste on normaali. Kudosten paikallisen gadobutrolipitoisuuden ollessa suuri T₂ -vaikutus heikentää signaalin intensiteettiä.

Keskeisessä faasin III maksatutkimuksessa keskimääräinen herkkyys ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen oli 79 % ja tarkkuus 81 %, kun tarkasteltiin leesioiden löytymistä ja epäiltyjen pahanlaatuisten maksaleesioiden luokittelua (potilaskohtainen analyysi).

Keskeisessä faasin III munuaistutkimuksessa keskimääräinen herkkyys oli 91 % (potilaskohtainen analyysi) ja 85 % (leesiokohtainen analyysi) luokiteltaessa pahan- ja hyvänlaatuisia munuaislesioita. Keskimääräinen tarkkuus potilaskohtaisessa analyysissä oli 52 % ja leesiokohtaisessa analyysissä vastaavasti 82 %.

Maksatutkimuksessa herkkyys parani 33 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn herkkyystulokseen ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), ja munuaistutkimuksessa vastaavasti 18 % (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Maksatutkimuksessa tarkkuus parani 9 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn tarkkuustulokseen ennen ja jälkeen Gadograf-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), kun taas munuaistutkimuksessa tarkkuus ei parantunut (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Kaikki tulokset ovat sokkoutettujen tutkimusten keskimääräisiä tuloksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäisen annon jälkeen gadobutroli jakautuu nopeasti ekstrasellulaaritilaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä.

Gadobutrolin farmakokinetiikka ihmisessä on annoksesta riippuvainen. Annostasolle 0,4 mmol/kg asti pitoisuus plasmassa alenee varhaisen jakautumisvaiheen jälkeen keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 1,83 tuntia (1,3-2,1 tuntia) munuaisteitse tapahtuvan eliminaationopeuden mukaisesti. Annostasolla 0,1 mmol/kg, plasman gadobutrolipitoisuudeksi mitattiin keskimäärin 0,59 mmol/l 2 minuutin kuluttua injektioista ja 0,3 mmol/l 60 minuutin kuluttua injektioista. Kahden tunnin kuluessa yli 50 % ja 12 tunnin kuluessa yli 90 % (tai 92 %) annetusta annoksesta on poistunut virtsan mukana. Annoksen ollessa 0,1 mmol/kg gadobutrolia keskimäärin 100,3±2,6 % annoksesta erittyi 72 tunnin kuluessa antamisesta. Terveillä ihmisillä gadobutrolin munuaispuhdistuma on 1,1-1,7 ml/min/kg ja siten verrattavissa inuliinin munuaispuhdistumaan, mikä osoittaa että gadobutroli erittyy lähinnä glomerulusfiltraation kautta. Alle 0,1 % annoksesta eliminoiduu ulosteen mukana. Plasmassa tai virtsassa ei ole metaboliitteja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta ja genotoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella valmistesta ei ole erityistä vaaraa ihmisille.

Lääkkeen toistuva anto lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hidasti rottien sikiön kehitystä ja lisäsi kaniinien ja apinoiden sikiökuolleisuutta vain kun kantavalle naaralle annettiin sille toksisia annoksia (8 - 17 -kertainen annos diagnostiseen annokseen verrattuna). Tiedossa ei ole vaikuttaako kerta-annos samalla tavalla.

Suurimpien kliinisten annosten (0,25 mmol/kg) ja vielä korkeampien annosten (1,25 mmol/kg) yhteydessä eläimillä (koirilla) havaittiin annoksesta riippuvia kardiovaskulaarisia vaikutuksia mm. ohimenevää verenpaineen

kohoamista (annoksesta riippuen 5 % tai 10 % verrattuna keittosuolaliuokseen) ja sydänlihaksen supistumista (5 % tai 16 % verrattuna keittosuolaliuokseen).

Sydän- ja verisuoniturvallisuutta selvittäneiden farmakologisten tutkimusten sekä I faasin kliinisten tutkimusten perusteella Gadograf saattaa tukkia sydämen kaliumkanavat ja vaikuttaa sydämen repolarisaatiovaiheeseen, kun annettu annos on 3–8 kertaa suurempi kuin potilaalle tavallisesti annettava annos. Siksi ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että Gadograf aiheuttaa torsade de pointes –rytmihäiriöitä eli kääntyvien kärkien takyarytmiaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumnatriumbutroli

Trometamoli

Kloorivetyhappo

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika:
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksi 10 ml esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on tulppa (klooributyylikumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylikumi), sisältää 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektioneestettä, liuos.

Yksi 17 ml esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on tulppa (klooributyylikumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylikumi), sisältää 15 ml injektioneestettä, liuos.

Yksi 20 ml esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on tulppa (klooributyylikumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylikumi), sisältää 20 ml injektioneestettä, liuos.

Pakkauskoot:

1 ja 5 esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Tämä lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä.

Gadograf-valmistetta ei pidä käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

Gadograf otetaan esille juuri ennen käyttöä. Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt Gadograf-valmiste on hävitettävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: [täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvirasia/Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)Gadobutrol. 604,72 mg
respond. gadolin. 157,25 mg**3. LUETTELO APUAINEISTA**Calc.natr.butrol. 0,513 mg
Trometamol. 1,211 mg
Acid. hydrochlor. 7,000 mg
Aq. ad inject. ad 1 ml**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

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. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM. {KK/VVVV}

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

Käytettävä ensimmäisen avauksen jälkeen välittömästi 24 tunnin kuluessa (säilytys 2–8 °C).

[65 ml:]

Käytettävä ensimmäisen avauksen jälkeen välittömästi 24 tunnin kuluessa (säilytys 2–8 °C) tai 8 tunnin kuluessa (säilytys huoneenlämmössä).

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUhteet**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[Täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Pahvirasia/Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos, esitäytetyissä ruiskuissa

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)Gadobutrol. 604,72 mg
respond. gadolin. 157,25 mg**3. LUETTELO APUAINEISTA**Calc.natr.butrol. 0,513 mg
Trometamol. 1,211 mg
Acid. hydrochlor. 7,000 mg
Aq. ad inject. ad 1 ml**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos, esitäytetyissä ruiskussa

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. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**Laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUhteET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[Reseptilääke] [Täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

7,5 ml injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos

Gadobutroli

Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM. {KK/VVVV}

Käytettävä ensimmäisen avauskerran jälkeen välittömästi 24 tunnin kuluessa (säilytys 2–8 °C).

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

7,5 ml

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitötetyt ruiskut (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskuissa
Gadobutroli
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

KÄYT. VIIM. {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Erä {numero}

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE
Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos

Gadobutroli

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny Gadograf-valmistetta Sinulle antavan henkilön tai lääkärisi (radiologin) tai sairaalan tai magneettikuvauksen suorittavan osaston henkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai radiologille.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä GADOGRAF on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin Sinulle annetaan GADOGRAF-valmistetta
3. Miten GADOGRAF-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. GADOGRAF-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ GADOGRAF ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Gadograf on varjoaine, jota käytetään aivojen, selkärangan, verisuonien, maksan ja munuaisten magneettikuvauksessa (MRI) aikuisilla potilailla.

Magneettikuvaus on lääketieteellisen diagnostisen kuvantamisen muoto, jossa tutkitaan vesimolekyylien käyttäytymistä normaaleissa ja poikkeavissa kudoksissa. Tämä tapahtuu magneeteista ja radioaalloista muodostuvalla monimutkaisella järjestelmällä. Tietokoneet tallentavat käyttäytymisen ja muuntavat sen kuviksi.

Gadograf on laskimonsisäinen injektioneste. Tämä lääkevalmiste on ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT GADOGRAF-VALMISTETTA

Älä käytä GADOGRAF-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) gadobutrolille tai Gadograf-valmisteen jollekin muulle aineelle (ks. Mitä Gadograf sisältää).

Ole erityisen varovainen GADOGRAF-valmisteen suhteen

- jos Sinulla on tai on ollut allergiaa (esim. siitepölyallergia, nokkosihottuma) tai astmaa
- jos olet aiemmin saanut reaktion varjoaineesta
- jos munuaistoimintasi on erittäin heikkoa
- jos Sinulla on vaikea sydän- tai verisuonisairaus
- jos Sinulla on alentunut veren kaliumpitoisuus
- jos Sinulla tai jollakin perheenjäsenistäsi on ollut ongelmia sydämen sähköisen toiminnan rytmin kanssa (pitkän QT:n oireyhtymä)
- jos Sinulla on ollut muutoksia sydämen lyöntien säännöllisyydessä tai tiheydessä lääkkeiden ottamisen jälkeen
- jos Sinulla on aivosairaus, johon liittyy kouristuksia, tai jokin muu hermostosairaus.

Kerro lääkärillesi ennen Gadograf-valmisteen ottamista, jos jokin näistä koskee Sinua. Lääkärisi päättää, tuleeko suunniteltu tutkimus kysymykseen Sinun kohdallasi.

- Gadograf-valmisteen käytön jälkeen saattaa esiintyä allergisia reaktioita. Vakavat reaktiot ovat mahdollisia. Viivästyneitä reaktioita on todettu (tuntien tai päivien kuluttua) (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- Kerro lääkärillesi, jos käytät sydämentahdistinta tai jos kehossasi on muita rautaa sisältäviä implantteja tai nipistimiä.
- Jos olet alle 18-vuotias, Gadograf-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Näitä ovat erityisesti sydänrytmiä tai sydämensykettä muuttavat lääkkeet.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai voit olla raskaana, sillä Gadograf-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Kerro lääkärillesi, jos imetät tai aiot imettää. Gadograf-valmisteen annon jälkeen imetys on keskeytettävä vähintään 24 tunniksi.

Tärkeää tietoa GADOGRAF-valmisteen sisältämistä aineista:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti (perustuen 70 kg:n painoiselle henkilölle annettuun keskimääräiseen annokseen), joten se on pääosin natriumiton.

3. MITEN GADOGRAF-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Lääkäri injisoi Gadograf-valmisteen laskimoon pienellä neulalla. Gadograf annetaan välittömästi ennen magneettikuvausta.

Injektion jälkeen Sinua tarkkaillaan vähintään 30 minuuttia.

Sinulle oikean Gadograf-annoksen suuruus riippuu painostasi ja tutkimuskohteesta:

0,1 millilitran kertainjektio Gadograf-valmistetta potilaan painokiloa kohti on yleensä riittävä (tämä tarkoittaa 70 kg painoisella potilaalla 7 millilitran annosta). Potilaalle annettava enimmäisannos on 0,3 ml:aa Gadograf-valmistetta potilaan painokiloa kohti.

Lisätietoja Gadograf-valmisteen annosta ja käsittelystä on tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos saat enemmän GADOGRAF-valmistetta kuin Sinun pitäisi:

Yliannostus on epätodennäköistä. Jos niin tapahtuu, lääkäri hoitaa sen aiheuttamia oireita. Joissakin tapauksissa hän tarkistaa, että sydämesi ja munuaisesi toimivat moitteettomasti.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Gadograf-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa luetellaan mahdollisia haittavaikutuksia niiden esiintyvyyden mukaan seuraaviin luokkiin jaettuna:

Melko harvinainen: Useampi kuin yksi potilas 1 000 potilaasta, mutta harvempi kuin yksi potilas 100 potilaasta saa todennäköisesti näitä haittavaikutuksia.

Harvinainen: Useampi kuin yksi potilas 10 000 potilaasta, mutta harvempi kuin yksi potilas 1 000 potilaasta saa todennäköisesti näitä haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset, jotka on havaittu kliinisissä kokeissa ennen Gadograf-valmisteen myyntiluvan myöntämistä:

Melko harvinainen	Harvinainen
Päänsärky	Hajuaistin häiriöt
Huimaus	Hengitysvaikeudet
Tunnottomuus ja pistely	Oksentelu
Makuaistin häiriöt	Urtikaria (nokkosihottuma)
Pahoinvointi	Ihottuma
Verisuonien laajeneminen	Matala verenpaine
Injektiokohdan kipu	Allerginen reaktio
Injektiokohdan reaktio	

Gadograf-injektion aikana tai jälkeen injektio kohdassa on melko harvinaisena haittavaikutuksena havaittu lyhytaikaista lievää tai kohtalaista kylmyyden, lämmön tai kivun tunnetta.

Gadograf saattaa aiheuttaa useita minuutteja kestävää paikallista kipua, jos se injektoidaan laskimon viereen.

Muut haittavaikutukset, joista on raportoitu Gadograf-valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

Harvinainen
Sydämenpysähdys, tihentynyt sydämensyke
Tajuttomuus, kouristus
Sidekalvotulehdus, silmäluomen turvotus (edeema)
Hengitysvaikeudet (bronkospasmi, kurkun turvotus), hengityspysähdys, huulien sinisyys, yskä, aivastelu
Kasvojen turvotus (edeema), voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus
Pyörtyminen, punoitus
Lämmön tunne, yleinen huonovointisuus
Vakavat allergiset reaktiot (sokki)

Kuten muidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden yhteydessä, harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä välitöntä hoitoa vaativia **allergisia reaktioita** (yliherkkyyssreaktiota ja anafylaksiaa), vakavat reaktiot (sokki) mukaan lukien. Kasvojen, huulten, kielen tai kurkun lievä turvotus, yskä, kutina, nuha, aivastelu ja urtikaria (nokkosihottuma) saattavat olla ensimmäisiä oireita vakavasta reaktiosta.

Kerro välittömästi magneettikuvausosaston henkilökunnalle, jos Sinulla on näitä oireita tai hengitysvaikeuksia.

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä allergisia reaktioita tuntien tai useiden vuorokausien kuluttua Gadograf-valmisteen annosta. Jos Sinulle tapahtuu näin, kerro lääkärillesi tai radiologille.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai radiologille.

5. GADOGRAF-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Gadograf-valmistetta myyntipäällysmarkkinassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä GADOGRAF sisältää

- Vaikuttava aine on gadobutroli 604,72 mg, mikä vastaa 1 mmol/ml.
- Muut aineet ovat kalkobutrolinatrium, trometamoli, hydrokloridihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Yksi injektiopullo, jossa on 7,5 ml liuosta, sisältää 4535 mg gadobutrolia.

Yksi injektiopullo, jossa on 15 ml liuosta, sisältää 9070 mg gadobutrolia.

Yksi injektiopullo, jossa on 30 ml liuosta, sisältää 18141 mg gadobutrolia.

Yksi infuusiopullo, jossa on 65 ml liuosta, sisältää 39307 mg gadobutrolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Gadograf on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Pakkausten sisältö:

1 tai 10 injektiopulloa, joissa on 7,5, 15 tai 30 ml injektionestettä, liuos

1 tai 10 infuusiopulloa, joissa on 65 ml injektionestettä, liuos (100 ml:n infuusiopullossa)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

[Täytetään kansallisesti]

Valmistaja:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlin, Saksa

Puhelin: +49 30 468-1111

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavalla kauppanimellä:

Saksa	Gadograf
Espanja	Gadograf

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}. [Täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

- Ennen injeksiota

Tämä lääkevalmiste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Se on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Gadograf-valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, siinä näkyy hiukkasia tai pakkaus on vahingoittunut.

- Käsittely

Injektionpullot

Gadograf tulee vetää ruiskuun injektionpullosta vasta välittömästi ennen käyttöä. Yhdessä tutkimuksessa käyttämättä jäänyt varjoaine on hävitettävä.

Suurikokoiset säiliöt

Lisäksi seuraava koskee käytettäessä 65 ml sisältävää infuusiopulloa:

Varjoaine on annettava autoinjektorilla. Injektorista potilaaseen menevä putki (potilaan putki) on vaihdettava kunkin tutkimuksen jälkeen.

Pulloon jäävä varjoaineliuos, liitännäputket ja kaikki ruiskujärjestelmän hävitettävät osat on hävitettävä 8 tunnin kuluessa. Asianomaisen laitevalmistajan mahdollisia lisäohjeita on noudatettava tarkoin.

Yhdessä tutkimuksessa käyttämättä jäänyt varjoaine on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoja Gadograf-valmisteesta on tämän pakkausselosteen kohdassa 3.

PAKKAUSSELOSTE

Gadograf 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Gadobutroli

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny Gadograf-valmistetta Sinulle antavan henkilön tai lääkärisi (radiologin) tai sairaalan tai magneettikuvauksen suorittavan osaston henkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai radiologille.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä GADOGRAF on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin Sinulle annetaan GADOGRAF-valmistetta
3. Miten GADOGRAF-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
6. GADOGRAF-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ GADOGRAF ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Gadograf on varjoaine, jota käytetään aivojen, selkärangan, verisuonien, maksan ja munuaisten magneettikuvauksessa (MRI) aikuisilla potilailla.

Magneettikuvaus on lääketieteellisen diagnostisen kuvantamisen muoto, jossa tutkitaan vesimolekyylien käyttäytymistä normaaleissa ja poikkeavissa kudoksissa. Tämä tapahtuu magneeteista ja radioaalloista muodostuvalla monimutkaisella järjestelmällä. Tietokoneet tallentavat käyttäytymisen ja muuntavat sen kuviksi.

Gadograf on laskimonsisäinen injektioneste. Tämä lääkevalmiste on ainoastaan diagnostiseen käyttöön.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT GADOGRAF-VALMISTETTA

Älä käytä GADOGRAF-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) gadobutrolille tai Gadograf-valmisteen jollekin muulle aineelle (ks. Mitä Gadograf sisältää).

Ole erityisen varovainen GADOGRAF-valmisteen suhteen

- jos Sinulla on tai on ollut allergiaa (esim. siitepölyallergia, nokkosihottuma) tai astmaa
- jos olet aiemmin saanut reaktion varjoaineesta
- jos munuaistoimintasi on erittäin heikkoa
- jos Sinulla on vaikea sydän- tai verisuonisairaus
- jos Sinulla on alentunut veren kaliumpitoisuus
- jos Sinulla tai jollakin perheenjäsenistäsi on ollut ongelmia sydämen sähköisen toiminnan rytmin kanssa (pitkän QT:n oireyhtymä)
- jos Sinulla on ollut muutoksia sydämen lyöntien säännöllisyydessä tai tiheydessä lääkkeiden ottamisen jälkeen
- jos Sinulla on aivosairaus, johon liittyy kouristuksia, tai jokin muu hermostosairaus.

Kerro lääkärillesi ennen Gadograf-valmisteen ottamista, jos jokin näistä koskee Sinua. Lääkärisi päättää, tuleeko suunniteltu tutkimus kysymykseen Sinun kohdallasi.

- Gadograf-valmisteen käytön jälkeen saattaa esiintyä allergisia reaktioita. Vakavat reaktiot ovat mahdollisia. Viivästyneitä reaktioita on todettu (tuntien tai päivien kuluttua) (ks. kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).
- Kerro lääkärillesi, jos käytät sydämentahdistinta tai jos kehossasi on muita rautaa sisältäviä implantteja tai nipistimiä.
- Jos olet alle 18-vuotias, Gadograf-valmisteen käyttö ei ole suositeltavaa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Näitä ovat erityisesti sydänrytmiä tai sydämensykettä muuttavat lääkkeet.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärillesi, jos olet raskaana tai voit olla raskaana, sillä Gadograf-valmistetta ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Kerro lääkärillesi, jos imetät tai aiot imettää. Gadograf-valmisteen annon jälkeen imetys on keskeytettävä vähintään 24 tunniksi.

Tärkeää tietoa GADOGRAF-valmisteen sisältämistä aineista:

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) annosta kohti (perustuen 70 kg:n painoiselle henkilölle annettuun keskimääräiseen annokseen), joten se on pääosin natriumiton.

3. MITEN GADOGRAF-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Lääkäri injisoi Gadograf-valmisteen laskimoon pienellä neulalla. Gadograf annetaan välittömästi ennen magneettikuvausta.

Injektion jälkeen Sinua tarkkaillaan vähintään 30 minuuttia.

Sinulle oikean Gadograf-annoksen suuruus riippuu painostasi ja tutkimuskohteesta:

0,1 millilitran kertainjektio Gadograf-valmistetta potilaan painokiloa kohti on yleensä riittävä (tämä tarkoittaa 70 kg painoisella potilaalla 7 millilitran annosta). Potilaalle annettava enimmäisannos on 0,3 ml:aa Gadograf-valmistetta potilaan painokiloa kohti.

Lisätietoja Gadograf-valmisteen annosta ja käsittelystä on tämän pakkausselosteen lopussa.

Jos saat enemmän GADOGRAF-valmistetta kuin Sinun pitäisi:

Yliannostus on epätodennäköistä. Jos niin tapahtuu, lääkäri hoitaa sen aiheuttamia oireita. Joissakin tapauksissa hän tarkistaa, että sydämesi ja munuaisesi toimivat moitteettomasti.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, Gadograf-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavassa luetellaan mahdollisia haittavaikutuksia niiden esiintyvyyden mukaan seuraaviin luokkiin jaettuna:

Melko harvinainen: Useampi kuin yksi potilas 1 000 potilaasta, mutta harvempi kuin yksi potilas 100 potilaasta saa todennäköisesti näitä haittavaikutuksia.

Harvinainen: Useampi kuin yksi potilas 10 000 potilaasta, mutta harvempi kuin yksi potilas 1 000 potilaasta saa todennäköisesti näitä haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset, jotka on havaittu kliinisissä kokeissa ennen Gadograf-valmisteen myyntiluvan myöntämistä:

Melko harvinainen	Harvinainen
Päänsärky	Hajuaistin häiriöt
Huimaus	Hengitysvaikeudet
Tunnottomuus ja pistely	Oksentelu
Makuaistin häiriöt	Urtikaria (nokkosihottuma)
Pahoinvointi	Ihottuma
Verisuonien laajeneminen	Matala verenpaine
Injektiokohdan kipu	Allerginen reaktio
Injektiokohdan reaktio	

Gadograf-injektion aikana tai jälkeen injektio kohdassa on melko harvinaisena haittavaikutuksena havaittu lyhytaikaista lievää tai kohtalaista kylmyyden, lämmön tai kivun tunnetta.

Gadograf saattaa aiheuttaa useita minuutteja kestävää paikallista kipua, jos se injektoidaan laskimon viereen.

Muut haittavaikutukset, joista on raportoitu Gadograf-valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen:

Harvinainen
Sydämenpysähdys, tihentynyt sydämensyke
Tajuttomuus, kouristus
Sidekalvotulehdus, silmäluomen turvotus (edeema)
Hengitysvaikeudet (bronkospasmi, kurkun turvotus), hengityspysähdys, huulien sinisyys, yskä, aivastelu
Kasvojen turvotus (edeema), voimakas hikoilu, kutina, ihon punoitus
Pyörtyminen, punoitus
Lämmön tunne, yleinen huonovointisuus
Vakavat allergiset reaktiot (sokki)

Kuten muidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden yhteydessä, harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä välitöntä hoitoa vaativia **allergisia reaktioita** (yliherkkyyssreaktiota ja anafylaksiaa), vakavat reaktiot (sokki) mukaan lukien. Kasvojen, huulten, kielen tai kurkun lievä turvotus, yskä, kutina, nuha, aivastelu ja urtikaria (nokkosihottuma) saattavat olla ensimmäisiä oireita vakavasta reaktiosta.

Kerro välittömästi magneettikuvausosaston henkilökunnalle, jos Sinulla on näitä oireita tai hengitysvaikeuksia.

Harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä allergisia reaktioita tuntien tai useiden vuorokausien kuluttua Gadograf-valmisteen annosta. Jos Sinulle tapahtuu näin, kerro lääkärillesi tai radiologille.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai radiologille.

5. GADOGRAF-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Gadograf-valmistetta myyntipäällyksmerkinnässä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä GADOGRAF sisältää

- Vaikuttava aine on gadobutroli 604,72 mg, mikä vastaa 1 mmol/ml.
- Muut aineet ovat kalkobutrolinatrium, trometamoli, hydrokloridihappo ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

1 esitäytetty ruisku, jossa on 5,0 ml liuosta, sisältää 3023 mg gadobutrolia.

1 esitäytetty ruisku, jossa on 7,5 ml liuosta, sisältää 4535 mg gadobutrolia.

1 esitäytetty ruisku, jossa on 10 liuosta, sisältää 6047 mg gadobutrolia.

1 esitäytetty ruisku, jossa on 15 liuosta, sisältää 9070 mg gadobutrolia.

1 esitäytetty ruisku, jossa on 20 liuosta, sisältää 12094 mg gadobutrolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Gadograf on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Pakkausten sisältö:

1 tai 5 esitäytettyä ruiskua, joissa on 5, 7,5, 10 ml injektionestettä, liuos (10 ml:n esitäytetyssä ruiskussa)

1 tai 5 esitäytettyä ruiskua, joissa on 15 ml injektionestettä, liuos (17 ml:n esitäytetyssä ruiskussa)

1 tai 5 esitäytettyä ruiskua, joissa on 20 ml injektionestettä, liuos

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

[Täytetään kansallisesti]

Valmistaja:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlin, Saksa

Puhelin: +49 30 468-1111

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavalla kauppanimellä:

Saksa	Gadograf
Espanja	Gadograf

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}. [Täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

- Ennen injektiota

Tämä lääkevalmiste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Se on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä.

Gadograf-valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, siinä näkyy hiukkasia tai pakkaus on vahingoittunut.

- Käsittely

Injektiopullot

Gadograf tulee valmistaa käyttökuntoon vasta välittömästi ennen käyttöä. Yhdessä tutkimuksessa käyttämättä jäänyt Gadograf-valmiste on hävitettävä.

Yhdessä tutkimuksessa käyttämättä jäänyt varjoaine on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoja Gadograf-valmisteesta on tämän pakkausselosteen kohdassa 3.