

I. MELLÉKLET

**MEGNEVEZÉSEK, GYÓGYSZERFORMÁK, HATÁSERŐSSÉGEK, ALKALMAZÁSI
MÓDOK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A
TAGÁLLAMOKBAN**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék törzskönyvezett neve	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazás módja
AT - Ausztria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Bécs	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
AT - Ausztria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Bécs	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
BE - Belgium	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
BE - Belgium	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
DA - Dánia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
DA - Dánia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
DE - Németország	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
DE - Németország	Schering Deutschland	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött	Intravénás használat

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék törzskönyvezett neve	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazás módja
	GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin			fecskendőben	
EL - Görögország	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athén 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
EL - Görögország	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athén 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
ES - Spanyolország	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
ES - Spanyolország	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
FI - Finnország	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
FI - Finnország	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
FR - Franciaország	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
FR - Franciaország	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék törzskönyvezett neve	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Alkalmazás módja
	Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex				
IRE - Írország	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
IRE - Írország	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
IT - Olaszország	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
IT - Olaszország	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgium	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
LU - Luxembourg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgium	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
NL - Hollandia	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
NL - Hollandia	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Termék törzskönyvezett neve	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Alkalmazás módja
NO - Norvégia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
NO - Norvégia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
PT - Portugália	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
SV - Svédország	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
SV - Svédország	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Németország	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat
UK – Egyesült Királyság	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció	Intravénás használat
UK - Egyesült Királyság	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Oldatos injekció előretöltött fecskendőben	Intravénás használat

II. MELLÉKLET

AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A GADOBUTROL TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

1. Bevezetés és háttér

A Gadovist gadobutrolt tartalmazó, kontraszterősítő tulajdonságokkal bíró, semleges makrociklusos gadoliniumkomplex, amelyet mágneses rezonanciás képalkotáshoz (MRI) használnak. Az MRI széles körben használt technika a diffúz májbetegség vizsgálatára és kimutatására, valamint a gócos májbetegség további jellemzésére. A kontrasztanyagok dinamikusan máj MRI vizsgálatok előtt gyakran adnak be Gd-alapú kontrasztanyagokat, és ez a gócos májelváltozások észlelését és osztályozását egyaránt javíthatja.

Veseelégtelenségek esetén az MRI technikák egyre fontosabbá válnak, különösen olyan kontrasztanyaggal kombinálva, amely lehetővé teszi a vesepertúzió különböző állapotainak értékelését. A Gadovist intravénás bolusként történő beadását követően az MRI segítségével fontos információk nyerhetők a szerv hiper- vagy hipoperfúziójáról és károsodásairól, melyek lehetővé teszik a patológiai folyamatok jobb megkülönböztetését és a vesetömeg jellemzését, valamint a vesedaganatok stádiumának megállapítását.

A Gadovist nem specifikus, alacsony molekulatömegű, extracelluláris gadoliniumkelátokból áll. A készítmény koncentrációja 1,0 mmol gadolinium/ml, ozmolalitása pedig 37°C-on 1603 mosmol/kg H₂O. A Gadovist volt az első paramágneses kontrasztanyag, amelyet 1,0 mólos oldatként fejlesztettek ki, így nagyobb adag esetén kisebb alkalmazott térfogatra volt szükség.

A Gadovist 1,0 mmol/ml (nemzetközi szabadnév: gadobutrol) készítményt a „**Kontraszterősítés a koponya és a gerinc mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatához**” (MRI) javallatra hagyták jóvá Németországban, 2000 januárjában, és ezt követően a kölcsönös elismerési eljáráson keresztül 2000 júniusában az EU-ban és Norvégiában. 2003 novemberében ezt a javallat alábbiakkal történő kiterjesztése követte: „**Kontrasztanyagok mágneses rezonanciás angiográfia**” (CE-MRA).

2. Beterjesztési eljárás

2005 júniusában kölcsönös elismerési eljárás indult, melyben Németország volt a referencia tagállam, és célja egy II. típusú módosítás volt a javallat alábbiakkal történő kiegészítése céljából: „**Kontrasztanyagok MRI egyéb testtájakon: máj, vese**”, és az alábbi adagolás és alkalmazási/adagolási mód beillesztése céljából: „**CE-MRI egyéb testtájakon: Az ajánlott adag felnőtteknél testtömeg-kilogrammonként 0,1 mmol (mmol/ttkg). Ez az 1,0 mólos oldat esetén 0,1 ml/ttkg mennyiséggel egyenértékű**”.

A kölcsönös elismerési eljárást az eljárás 221 napján, 2006.5.09-én zárták le a javasolt javallat jóváhagyásával, és a májról és veséről végzett képalkotásra vonatkozó vizsgálatok eredményeinek az 5.1. szakaszba történő beillesztésével.

A jóváhagyást követően Spanyolország a javallat megfogalmazásával kapcsolatban jelentős kifogással élt, mivel úgy ítélte meg, hogy a jóváhagyott javallat nem tükrözte a Gadovist ilyen módosításához benyújtott két döntő vizsgálatban tanulmányozott betegpopulációt, sem pedig azokat a klinikai körülményeket, melyek között a Gadovistról igazolást nyert, hogy az összehasonlító készítménnyel megegyező diagnosztikai pontosságot biztosít.

Az eljárás lezárása után a gyógyszerekkel és egészségügyi termékekkel foglalkozó spanyol ügynökség a 2001/83/EK irányelv 36. cikkének (1) bekezdése alapján döntőbíróági betérjesztést nyújtott be a CHMP-nek.

A betérjesztés indokolását megvizsgálva a CHMP a 2006 májusában tartott plenáris ülésén felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy foglalkozzon a közegészséget érintő jelentős kifogással, valamint kérdéslistát fogadott el. A forgalomba hozatali engedély jogosultját a következő kérdések megválaszolására kérték fel:

- 1) A jelenlegi javallat nem tükrözi a Gadovist ilyen módosításához benyújtott két döntő vizsgálatban tanulmányozott betegpopulációt, sem pedig azokat a klinikai körülményeket, melyek között a Gadovistról igazolást nyert, hogy az összehasonlító készítménnyel megegyező diagnosztikai pontosságot biztosít. Mivel a két döntő vizsgálatba kizárólag olyan betegeket vontak be, akiknél egyéb

diagnosztikai tesztek vagy kórszövettani vizsgálatok alapján erősen gyanítható vagy ismert volt, hogy gócos máj- vagy vesebetegségben szenvednek, a jóváhagyott javallatnak tükröznie kell a vizsgált betegpopulációt, és nem vonatkozhat általánosságban minden betegre, akinél a máj vagy a vese kontrasztanyag MRI vizsgálatát végzik. Ezen felül a javallat megfogalmazásának tükröznie kell azokat a klinikai körülményeket, melyek között a Gadovistról igazolást nyert, hogy az összehasonlító készítménnyel megegyező diagnosztikai pontosságot biztosít, azaz a kontrasztanyag beadása előtt és után készített kombinált MR felvételek segítségével adott betegnél legalább egy rosszindulatú elváltozást pontosan kimutat a májban vagy a vesében.

"Kontrasztanyagos mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) olyan betegeknek, akiknél egyéb diagnosztikai tesztek vagy kórszövettani vizsgálatok alapján erősen gyanítható vagy ismert, hogy gócos máj- vagy vesebetegségben szenvednek, a máj vagy a vese rosszindulatú elváltozásainak pontos kimutatása céljából."

- 2) A kért javallat a 18 évesnél fiatalabb, gyermekkorú betegpopulációra nézve nem hagyható jóvá, mivel a benyújtott döntő vizsgálatokban nincsenek adatok a Gadovist kontrasztanyag MRI vizsgálathoz történő felhasználásának hatékonyságáról és biztonságosságáról ennél a betegpopulációnál. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a 4.2. szakaszt a következő mondattal kell kiegészítenie:

"A Gadovist nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt."

- 3) A forgalomba hozatali engedély jogosultját felkéri, hogy nyújtson be információkat e készítmény klinikai hasznosságáról (közvetett vagy közvetlen) a kért javallat terén, a diagnosztikai szerek értékelésekor mérlegelendő pontoknak megfelelően (CPMP/EWP/1119/98). Az engedélyeztetni kívánt diagnosztikai szerekre vonatkozó követelmények egyike, hogy jelentős hatást gyakoroljon a diagnosztikára olyan klinikai körülmények esetén, melyek között a tesztet alkalmazni kívánják, kivéve, ha ez a hatás közvetve vagy történeti adatok alapján igazolható. Nem teljesen egyértelmű, hogy a pontos diagnosztikai információ önmagában hasznos, így az engedélyezés iránti kérelemnek alá kell támasztania, hogy az információ klinikai szempontból hasznos, azáltal, hogy a benyújtott klinikai vizsgálatokban közvetlenül értékeli ezt a vonatkozást, vagy azt a közzétett tudományos adatok alapján történeti úton levezeti.

3. Indokolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2006. szeptember 29-én nyújtotta be válaszát a CHMP kérdéslistájára. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a válaszában az 1. kérdéssel kapcsolatban elismerte, hogy a döntő vizsgálatokban tanulmányozott betegpopuláció valamelyest korlátozottabb, mint a CE-MRI vizsgálatnak alávetett teljes várt betegpopuláció, ám ezek a korlátozások a döntő vizsgálatokban kontrasztanyagként Gadovistot alkalmazó MRI diagnosztikai hatékonyságának megfelelő bizonyításához szükséges módszertani követelmények eredményei. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a 2. kérdést illetően elismerte, hogy a Gadovistot a jóváhagyott javallatok (az „a máj és a vese kontrasztanyag MRI vizsgálata” új javallatot beleértve) egyikét tekintve sem tanulmányozták megfelelően 18 évesnél fiatalabb betegek körében.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által közölt és az előadók által értékelt válaszok mérlegelését követően 2006. november 16-án „kiegészítő információ kérelem” című dokumentumot fogadott el, melyben a forgalomba hozatali engedély jogosultját arra kérte, hogy részletezze a klinikai hasznosság kérdését, és tegyen észrevételeket az alkalmazási előírás 4.1. szakaszában szereplő javallat, illetve annak 4.2. szakaszban szereplő adagolás javasolt megfogalmazását illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a válaszában azáltal foglalkozott a klinikai hasznosság kérdésével, hogy összehasonlította a kontrasztanyagként Gadovistot, illetve Magnevistet alkalmazó MRI vizsgálatokat, és hangsúlyozta a Gadovist diagnosztikai hatékonyságát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbá elfogadta a CHMP által javasolt megfogalmazásokat, a következők szerint:

4.1. szakasz (Javallat):

„A máj vagy a vese kontrasztanyag MRI vizsgálata olyan betegeknél, akiknél erősen gyanítható vagy ismert, hogy gócos megbetegedésben szenvednek, az elváltozások jóindulatú vagy rosszindulatú jellegének megállapítása céljából.”

4.2. szakasz (Adagolás):

”A Gadovist nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.”

4. Következtetések

Mivel a klinikai hasznosság kérdésével kielégítően foglalkoztak, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja elfogadta a javasolt megfogalmazást, a CHMP véleménye az, hogy a benyújtott adatok alapján az a következtetés vonható le, hogy a kontrasztanyagként Gadovistot, illetve Magnevistet alkalmazó MRI eljárásokat összehasonlítva, döntő klinikai vizsgálatok alapján a gócos máj- vagy veseelváltozások jóindulatú vagy rosszindulatú jellegének megállapítása terén a Gadovist diagnosztikai hatékonysága, valamint a Gadovist klinikai biztonságossága megfelelően igazolást nyert.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP kérésének megfelelően frissítette az alkalmazási előírás 4.1. és 4.2. szakaszát.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel,

- a Bizottság megvizsgálta a Gadovistra és az I. mellékletben szereplő kapcsolódó nevek vonatkozásán a módosított 2001/83/EK irányelv 36. cikkének (1) bekezdése alapján benyújtott betérjesztést;
- a CHMP a Gadovistra vonatkozásán az alábbi kiegészítő javallat jóváhagyását javasolta: ***„A máj vagy a vese kontrasztanyag MRI vizsgálata olyan betegeknél, akiknél erősen gyanítható vagy ismert, hogy gócos megbetegedésben szenvednek, az elváltozások jóindulatú vagy rosszindulatú jellegének megállapítása céljából.”***

A CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélynek a Gadovistra és kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) vonatkozásán a III. mellékletben szereplő alkalmazási előírással összhangban történő módosítását (a javallat kiterjesztését).

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Gadovist 1,0 mmol/ml, oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

604,72 mg gadobutrol (azaz 1,0 mmol gadobutrol, melynek gadolinium tartalma 157,25 mg) milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Fiziko-kémiai tulajdonságok:

Ozmolaritás 37°C-on: 1603 mOsm/kg H₂O

Viszkozitás 37°C-on: 4,96 mPa·s

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Átlátszó, színtelen vagy halvány sárga színű folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

Agyi és gerincvelői mágneses rezonancia képalkotás (MRI) során kontraszthalmozásra szolgáló anyag.

A máj és vese kontrasztanyaggal végzett MRI vizsgálata olyan betegek esetében, akiknél nagy valószínűséggel vagy ismerten fokális léziók léptek fel, a léziók jóindulatú vagy rosszindulatú voltának megállapítására.

Kontrasztanyag mágneses rezonancia angiográfiához (CE-MRA).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Gadovistot csak az MRI klinikai alkalmazásában gyakorlott orvosok adhatják be.

- Általános információ

A szükséges dózist intravénásan, bolus injekció formájában kell beadni. A kontrasztanyaggal végzett MRI várakozás nélkül elvégezhető (röviddel az injekció beadása után, az alkalmazott pulzus sorozat és a vizsgálati módszer függvényében).

Központi idegrendszeri indikációknál, kontrasztanyag MR angiográfia (CE-MRA) esetén az optimális kontraszthalmozás az első artériás áthaladás során, a Gadovist injekciót követő kb. 15 perces időtartamon belül figyelhető meg (a pontos idő a lézió/szövet típusától függ). A szöveti kontraszterősítés a Gadovist beadását követően kb. 45 percig tart.

A T1-súlyozott képsorozatok különösen alkalmasak kontraszthalmozás vizsgálatokra.

A kontrasztanyagot intravaszkulárisan kell a betegbe adni, ha lehetséges, fekvő testhelyzetben. Beadás után a beteget legalább fél óráig megfigyelés alatt kell tartani, mivel a gyakorlat azt mutatja, hogy a nem kívánatos hatások nagy része ebben az időszakban történik.

- Adagolás
- Felnőttek

Központi-idegrendszeri indikációk esetén:

A javasolt dózis felnőtteknek 0,1 mmol testtömeg-kilogrammonként (mmol/ttkg). Ez az 1,0 M koncentrációjú oldatból 0,1 ml/ttkg adagot jelent.

Ha nincs észlelhető MRI eredmény, de ennek ellenére fennáll a lézió alapos klinikai gyanúja, vagy ha a pontosabb információ befolyással lehet a beteg kezelésére, az első injekciót követő 30 percen belül újabban, maximum 0,2 mmol/ttkg injekció alkalmazható.

A máj és a vese CE-MRI vizsgálata:

A javasolt dózis felnőtteknek 0,1 mmol testtömeg-kilogrammonként (mmol/ttkg). Ez az 1,0 M koncentrációjú oldatból 0,1 ml/ttkg adagot jelent.

CE-MRA:

1 látómező (field of view, FOV) leképezése: 7,5 ml 75 kg testtömeg alatt; 10 ml 75 kg és nagyobb testtömeg esetén (0,1-0,15 mmol/testtömegkilogramm dózissal felel meg).

>1 látómező (field of view, FOV) leképezése: 15 ml 75 kg testtömeg alatt; 20 ml 75 kg és nagyobb testtömeg esetén (0,2-0,3 mmol/testtömegkilogramm dózissal felel meg).

- **Gyermekek**

A Gadovist nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Gadovist nem alkalmazható nem korrigált hipokalémiás betegeken. Súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek esetében a Gadovist csak a kockázat és előny gondos mérlegelése után alkalmazható, mivel erről a betegcsoportról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

A Gadovist csak fokozott elővigyázatossággal alkalmazható az alábbi esetekben.

- ismert, örökletes hosszú QT-szindróma, vagy a családban előforduló örökletes hosszú QT-szindróma
- ismert, a kórtörténetben előforduló aritmiák, amik szívrepolarizáció-megnyúlást okozó gyógyszerkészítmények hatására alakultak ki
- a szív repolarizációjának megnyúlását okozó gyógyszerkészítményeket szedő betegek (pl. III. osztálybeli antiaritmiás szerek, pl. amiodaron, szotalol).

Nem zárható ki a lehetősége, hogy a Gadovist egyedi esetekben torsades de pointes aritmiát vált ki (lásd 5.3 pont, A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nagyon gondosan mérlegelni kell az előnyöket és a kockázatot, mivel a kontrasztanyag kiürülése ilyen esetekben elhúzódik. Különösen súlyos esetekben javasolt a Gadovistet extrakorporeális hemodialízissel eltávolítani. A szervezetből történő eltávolításhoz legalább 3 dialízis kezelés szükséges az injekció beadását követő 5 napon belül.

Korlátozott számú betegen végzett klinikai vizsgálatokban nem tapasztalták a vesefunkciók károsodását. A rendelkezésre álló adatok túl korlátozottak ahhoz, hogy a vesetoxicitás vagy a vesekárosodás lehetőségét ki lehessen zárni.

A mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárások során általánosan alkalmazott biztonsági óvintézkedések, különösképpen a ferromágneses anyagok kizárására vonatkozó óvintézkedés, a Gadovist alkalmazása során is érvényes.

Az egyéb, gadolínium tartalmú kontrasztanyagok esetében leírt túlérzékenységi reakciókat a Gadovist alkalmazása után is megfigyelték. A megfelelő gyógyszerkészítményeknek és eszközöknek (pl. endotracheális tubus és lélegeztetőgép) késedelem nélkül rendelkezésre kell állniuk, hogy az orvos azonnal reagálhasson esetleges vészhelyzetben.

Allergiára hajlamos betegek esetén a Gadovist alkalmazása előtt különösen gondosan mérlegelni kell a kezelés előnyeit és kockázatát. Ritkán késői (órakkal vagy napokkal később fellépő) anafilaktoid reakciókat figyeltek meg.

Egyéb gadolínium-tartalmú kontrasztanyagokhoz hasonlóan, különös elővigyázatosság szükséges azon betegek esetében, akiknek a görcsküszöbe alacsony.

A Gadovist szűk lumenű vénákba történő befecskendezése közben mellékhatások jelentkezhetnek, mint pl. bőrpír és duzzanat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Terhesség és szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a gadobutrol használatáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben a gadobutrol – ismételt adagolás mellett – csak az anyára toxikus (a diagnosztikai adag 8-17-szeres mennyisége) dózisszinteken okozott retardációt az embrionális fejlődésben és embrió elhalást, de teratogén hatást nem mutatott. Emberek esetében az egyszeri alkalmazás lehetséges kockázata nem ismert.

A Gadovist nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha alkalmazása egyértelműen szükséges.

Eddig nem vizsgálták, hogy a Gadovist kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatokban a gadobutrol kis mennyiségben bejut a tejbe (az alkalmazott adag kisebb mint 0,01%-a). A gadobutrol alkalmazását követően legalább 24 órára fel kell függeszteni a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások “ritkák ($\geq 1/10\ 000$ és $< 1/1000$ között)” ill. “nem gyakoriak ($\geq 1/1000$ és $< 1/100$ között)”.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

	A klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások (több mint 2900 beteg részvételével végzett tanulmány alapján)		További, a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók
Szervrendszer	Nem gyakori ($\geq 1/1000$, de $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)

	A klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások (több mint 2900 beteg részvételével végzett tanulmány alapján)		További, a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók
Szervrendszer	Nem gyakori ($\geq 1/1000$, de $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívmegállás, tachycardia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, Szédülés, paresthesia, az ízérzés zavara	Parosmia	Eszméletvesztés, görcsroham
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Kötőhártya-gyulladás, szemhéj-ödéma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Nehézlégzés	Légzésleállás, hörgőspazmus, cianózis, száj-garat duzzanata, köhögés, tüszőgés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Csalánkiütés, bőrkiütés	Arcödéma, hiperhidrózis, viszketés, bőrpír
Érbetegségek és tünetek	Vazodilatáció	Alacsony vérnyomás	Keringés-összeomlás, kipirulás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom, A beadás helyén fellépő reakció		Melegérzet, rossz közérzet

	A klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások (több mint 2900 beteg részvételével végzett tanulmány alapján)		További, a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók
Szervrendszer	Nem gyakori ($\geq 1/1000$, de $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000$, de $< 1/1000$)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Anafilaktoid reakciók	Anafilaktoid sokk

További gyógyszerbiztonsági információk:

Nem gyakran előfordult a vénapunkcióval vagy a kontrasztanyag beadásával összefüggő, rövid időtartamú, enyhe vagy közepes fokú hideg-, meleg-, vagy fájdalomérzet az injekció beadásának helyén.

Paravaszkulárisan beadva a Gadovist a szövetben több percig tartó fájdalomérzetet okozhat.

Túlérzékenységi reakciókról (pl. csalánkiütés, bőrpír, vazodilatáció) nem gyakran számoltak be. Ezek többnyire enyhe, vagy közepes intenzitásúak voltak. Ritkán előfordulhatnak súlyosságukban egészen a sokkig terjedő anafilaktoid reakciók. Késői (órákkal vagy napokkal később fellépő) anafilaktoid reakciókat ritkán figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Az allergiára hajlamos betegek gyakrabban szenvednek túlérzékenységi reakcióktól, mint mások.

4.9 Túlادagolás

Az emberen vizsgált maximális egyszeri napi adag 1,5 mmol gadobutrol/test-tömegkilogramm.

A klinikai alkalmazás során túlادagolás következtében kialakuló mérgezés jeleit nem tapasztalták.

Túlادagoláskor – a Gadovist szívizom-repolarizációra kifejtett esetleges hatása miatt szívritmuszavar fordulhat elő. Óvintézkedésként javasolt a kardiovaszkuláris rendszer monitorozása (az EKG-t is beleértve) és a veseműködés ellenőrzése.

Túlادagolás esetén a Gadovist extrakorporális dialízissel távolítható el a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC kód: V08C A09

Paramágneses kontrasztanyag.

A kontraszthalmozó hatást a gadobutrol, egy nemionos komplex, biztosítja, ami gadolinium(III)-ból és dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciklododekán-triecetsavból (butrol), egy makrociklikus ligandból áll.

Klinikai dózisban alkalmazva a gadobutrol hatására csökken a szövetközi víztérben található protonok relaxációs ideje. 0,47 T (20 MHz), pH 7 és 40°C mellett a spin-rács relaxációs időre (T1) gyakorolt hatásból meghatározott paramágneses hatás (relaxivitás) kb. $3,6\text{ l}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$ és a spin-spin relaxációs idő (T2) kb. $4\text{ l}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{sec}^{-1}$. A 0,47 és 2,0 Tesla közötti tartományban a relaxivitás csak enyhén függ a mágneses mező erősségétől.

A gadobutrol nem lép át az intakt vér-agy gáton, ezért nem halmozódik fel az egészséges agyszövetben, sem olyan léziókban, melyeknél nem sérült a vér-agy gát. A gadobutrol magas lokális szöveti koncentrációja mellett a T2 hatás a jel intenzitásának csökkenését eredményezi.

Egy, a májat tanulmányozó III. fázisú pivotal vizsgálatban a kombinált pre- és posztkontraszt MRI átlagos érzékenysége a léziók kimutatása és a gyanított rosszindulatú májléziók osztályozása során 79%, specifikása 81% volt Gadovist-kezelt betegekben (beteg-alapú analízis).

Egy, a vesét tanulmányozó III. fázisú pivotal vizsgálatban a rosszindulatú és jóindulatú veseléziók osztályozásában az átlagos érzékenység beteg-alapú analízis során 91% lézió-alapú analízis során 85% volt.. Az átlagos specifikás 52% volt egy beteg-alapú, illetve 82% egy lézió-alapú analízisben.

A prekontrasztos és posztkontrasztos MRI közötti érzékenység növekedés Gadovist-kezelt betegekben 33% volt a máj-vizsgálatban (beteg-alapú analízis) és 18% a vese-vizsgálatban (mind beteg-, mind lézió-alapú analízis). A prekontrasztos és posztkontrasztos MRI közötti specifikás-növekedés Gadovist-kezelt betegekben 9% volt a máj-vizsgálatban (beteg-alapú analízis). A vese-vizsgálatban nem mutatkozott specifikás-növekedés (mind beteg-, mind lézió-alapú analízis). Valamennyi eredmény „blinded reader” vizsgálatból származik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás beadást követően a gadobutrol gyorsan szétoszlik az extracelluláris térben. A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható.

A gadobutrol farmakokinetikai tulajdonságai emberben dózisarányosak. 0,4 mmol gadobutrol/testtömeg-kilogramm értékig a plazmaszint egy korai megoszlási szint után a vese eliminációs sebességgel azonos sebességgel, 1,8 óra (1,3-2,1 óra) átlagos terminális féléletidővel csökken. 0,1 mmol/ttkg gadobutrol adag mellett, 2 perccel az injekció beadása után, átlagosan 0,59 mmol gadobutrol/l plazma gadobutrol szint volt mérhető. 60 perccel az injekció beadása után a gadobutrol átlagos szintje 0,3 mmol/l plazma volt. Két óra alatt az alkalmazott dózis több mint 50%-a, 12 óra alatt több mint 90%-a (vagy 92%-a) ürül ki a vizelettel. 0,1 mmol gadobutrol/ttkg mellett az adag átlagosan $100,3 \pm 2,6\%$ -a ürült ki a beadást követő 72 órán belül. Egészséges egyéneknél a gadobutrol vese-clearance értéke $1,1-1,7 \text{ ml} \cdot \text{perc}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ között van, vagyis hasonló az inulin vese-clearance értékéhez, mely arra a tényre utal, hogy a gadobutrol eliminációja elsődlegesen glomeruláris filtrációval történik. Az alkalmazott adag kevesebb mint 0,1%-a ürül ki a széklettel. Sem a plazmában, sem a vizeletben nem mutathatók ki metabolitok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – biztonságossági farmakológiai, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási - preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban, az ismételt adagolás kizárólag az anya számára toxikus dózisszint (a diagnosztikai adag 8-17-szeres mennyisége) mellett okozott retardációt patkányok embrionális fejlődésében és növelte az embrionális letalitást majmokban és nyulakban. Nem ismeretes, hogy ezek a hatások egyszeri adaggal is kiválthatóak-e.

A maximális klinikai expozícióhoz hasonló (0,25 mmol/kg), és annál magasabb (1,25 mmol/kg) szintek mellett állatokon (kutyákon) tapasztalt kardiovaszkuláris hatás dóziszfüggő. Átmeneti növekedés mutatkozott a vérnyomásban (5% és 10% a sóoldat kontrollhoz viszonyítva) és a miokardiális kontraktilitásban (5% és 16% a sóoldat kontrollhoz viszonyítva).

Kardiovaszkuláris farmakológiai biztonságossági valamint I. fázisú klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a normálisan alkalmazott Gadovist adagok 3-8-szorosa kiválthatja a szív káliumcsatornáinak blokkolását, valamint befolyásolhatja a szív repolarizációját. Ezért nem zárható ki a lehetősége, hogy a Gadovist egyedi esetekben torsades de pointes aritmiát vált ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalkobutrol-nátrium

Trometamol

Sósav

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A gyógyszerkészítmény felhasználhatósága a kereskedelmi csomagolás időpontjától számítva:

3 év

A doboz első felnyitását követően az eltarthatóság:

Egy adott vizsgálat során fel nem használt oldatos injekciót ki kell dobni. Szobahőmérsékleten tárolva használat során jellemző kémiai és fizikai stabilitását 24 óráig igazolták. Mikrobiológia szempontból nézve a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a használat során megengedhető tárolási idő és annak körülményeinek meghatározása a felhasználó felelőssége, ami általában nem lehet hosszabb mint 24 óra 2-8°C mellett, kivéve, ha a csomagolást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között nyitották fel.

A 65 ml-es infúziós üveg használatára az alábbiak vonatkoznak:

Az infúziós palack aseptikus körülmények között történt felnyitása után a Gadovist legalább 8 óráig stabil marad szobahőmérsékleten.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges tárolási előírások.

A felnyitott steril készítmény tárolásával kapcsolatos különleges előírások a 6.3 pontban találhatók.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 injekciós üveg (I. típusú üveg) dugóval (klórbutil elasztomer) és tiszta alumínium, belső és külső zománcbevonatú peremes kupakkal, 7,5 ml, 15 ml vagy 30 ml oldatos injekcióval.

1 infúziós üveg (II. típusú üveg) dugóval (klórbutil elasztomer) és tiszta alumínium, belső és külső zománcbevonatú peremes kupakkal, 65 ml oldatos injekcióval.

Kiszerelések:

1 és 10 injekciós üveg

1 és 10 üveg

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszerkészítményt használat előtt vizuálisan meg kell vizsgálni.

A Gadovist nem használható, ha erősen elszíneződött, ha részecskék jelentek meg benne, vagy ha a tartály sérült.

A Gadovist csak közvetlenül alkalmazás előtt szívható fel az injekciós üvegből a fecskendőbe. Egy adott vizsgálat során fel nem használt kontrasztanyagot ki kell dobni.

Ezen kívül, a 65 ml-es infúziós üveg használatára az alábbiak vonatkoznak:

A kontrasztanyag csak automata injektor segítségével adható be. Az injektor és a beteg között lévő csövet minden vizsgálat után ki kell cserélni.

Az üvegben maradt kontrasztanyag oldatot, a csatlakozó csöveket és az injektor rendszer minden eldobható alkatrészét 8 órán belül el kell dobni. Az alkalmazott készülék gyártójának minden további utasítását is szigorúan be kell tartani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: [A tagállam tölti ki]

A legutolsó megújítás dátuma: 2005. 01. 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

[A tagállam tölti ki]

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Gadovist 1,0 mmol/ml, előretöltött fecskendő

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

604,72 mg gadobutrol (azaz 1,0 mmol gadobutrol, melynek gadolinium tartalma 157,25 mg) milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

Fiziko-kémiai tulajdonságok:

Ozmolaritás 37°C-on: 1603 mOsm/kg H₂O

Viszkozitás 37°C-on: 4,96 mPa·s

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Átlátszó, színtelen vagy halvány sárga színű folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

Agyi és gerincvelői mágneses rezonancia képalkotás (MRI) során kontraszthalmozásra szolgáló anyag.

A máj és vese kontrasztanyaggal végzett MRI vizsgálata olyan betegek esetében, akiknél nagy valószínűséggel vagy ismertén fokális léziók léptek fel, a léziók jóindulatú vagy rosszindulatú voltának megállapítására.

Kontrasztanyag mágneses rezonancia angiográfiához (CE-MRA).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Gadovistot csak az MRI klinikai alkalmazásában gyakorlott orvosok adhatják be.

- Általános információ

A szükséges dózist intravénásan, bolus injekció formájában kell beadni. A kontrasztanyaggal végzett MRI várakozás nélkül elvégezhető (röviddel az injekció beadása után, az alkalmazott pulzus sorozat és a vizsgálati módszer függvényében).

Központi idegrendszeri indikációknál, kontrasztanyag MR angiográfia (CE-MRA) esetén az optimális kontraszthalmozás az első artériás áthaladás során, a Gadovist injekciót követő kb. 15 perces időtartamon belül figyelhető meg (a pontos idő a lézió/szövet típusától függ). A szöveti kontraszterősítés a Gadovist beadását követően kb. 45 percig tart.

A T1 súlyozott képsorozatok különösen alkalmasak kontraszthalmozás vizsgálatokra.

A kontrasztanyagot intravaszkulárisan kell a betegbe adni, ha lehetséges, fekvő testhelyzetben. Beadás után a beteget legalább fél óráig megfigyelés alatt kell tartani, mivel a gyakorlat azt mutatja, hogy a nem kívánatos hatások nagy része ebben az időszakban történik.

- Adagolás
- Felnőttek

Központi-idegrendszeri indikációk esetén:

A javasolt dózis felnőtteknek 0,1 mmol testtömeg-kilogrammonként (mmol/ttkg). Ez az 1,0 M koncentrációjú oldatból 0,1 ml/ttkg adagot jelent.

Ha nincs észlelhető MRI eredmény, de ennek ellenére fennáll a lézió alapos klinikai gyanúja, vagy ha a pontosabb információ befolyással lehet a beteg kezelésére, az első injekciót követő 30 percen belül újabb, maximum 0,2 mmol/ttkg injekció alkalmazható

A máj és a vese CE-MRI vizsgálata:

A javasolt dózis felnőtteknek 0,1 mmol testtömeg-kilogrammonként (mmol/ttkg). Ez az 1,0 M koncentrációjú oldatból 0,1 ml/ttkg adagot jelent.

CE-MRA:

1 látómező (field of view, FOV) leképezése: 7,5 ml 75 kg testtömeg alatt; 10 ml 75 kg és nagyobb testtömeg esetén (0,1-0,15 mmol/ttkg dózissal felel meg).

>1 látómező (field of view, FOV) leképezése: 15 ml 75 kg testtömeg alatt; 20 ml 75 kg és nagyobb testtömeg esetén (0,2-0,3 mmol/ttkg dózissal felel meg).

- **Gyermekek**

A Gadovist nem javallott 18 életév alatti gyermekek számára a biztonságosságra és/vagy hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Gadovist nem alkalmazható nem korrigált hipokalémiás betegeken. Súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedő betegek esetében a Gadovist csak a kockázat és előny gondos mérlegelése után alkalmazható, mivel erről a betegcsoportról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

A Gadovist csak fokozott elővigyázatossággal alkalmazható az alábbi esetekben.

- ismert, örökletes hosszú QT szindróma, vagy a családban előforduló örökletes hosszú QT szindróma
- ismert, a kórtörténetben előforduló aritmiák, amik szívrepolarizáció-megnyúlást okozó gyógyszerkészítmények hatására alakultak ki
- a szív repolarizációjának megnyúlását okozó gyógyszerkészítményeket szedő betegek (pl. III. osztálybeli antiaritmiás szerek, pl. amiodaron, szotalol).

Nem zárható ki a lehetősége, hogy a Gadovist egyedi esetekben torsade de pointes aritmiát vált ki (lásd 5.3 pont, A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei).

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nagyon gondosan mérlegelni kell az előnyöket és a kockázatot, mivel a kontrasztanyag kiürülése ilyen esetekben elhúzódik. Különösen súlyos esetekben javasolt a Gadovistet extrakorporeális hemodialízissel eltávolítani. A szervezetből történő eltávolításhoz legalább 3 dialízis kezelés szükséges az injekció beadását követő 5 napon belül.

Korlátozott számú betegen végzett klinikai vizsgálatokban nem tapasztalták a vesefunkciók károsodását. A rendelkezésre álló adatok túl korlátozottak ahhoz, hogy a vesetoxicitás vagy a vesekárosodás lehetőségét ki lehessen zárni.

A mágneses rezonancián alapuló képalkotó eljárások során általánosan alkalmazott biztonsági óvintézkedések, különösképpen a ferromágneses anyagok kizárására vonatkozó óvintézkedés, a Gadovist alkalmazása során is érvényes.

Az egyéb, gadolínium tartalmú kontrasztanyagok esetében leírt túlérzékenységi reakciókat a Gadovist alkalmazása után is megfigyelték. A megfelelő gyógyszerkészítményeknek és eszközöknek (pl. endotracheális tubus és lélegeztetőgép) késedelem nélkül rendelkezésre kell állniuk, hogy az orvos azonnal reagálhasson esetleges vészhelyzetben.

Allergiára hajlamos betegek esetén a Gadovist alkalmazása előtt különösen gondosan mérlegelni kell a kezelés előnyeit és kockázatát. Ritkán meg késleltetett (órákkal vagy napokkal később fellépő) anafilaxiás reakciókat figyeltek meg.

Egyéb gadolínium-tartalmú kontrasztanyagokhoz hasonlóan, különös elővigyázatosság szükséges azon betegek esetében, akiknek a görcsküszöbe alacsony.

A Gadovist szűk vénákba történő befecskendezése közben fennáll a káros mellékhatások, mint pl. a bőrpír és duzzanat lehetősége.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Terhesség és szoptatás

Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok a gadobutrol használatáról terhes nők esetében. Állatkísérletekben a gadobutrol – ismételt adagolás mellett – csak az anyára toxikus (a diagnosztikai adag 8-17-szeres mennyisége) dózisszinteken okozott retardációt az embrionális fejlődésben és embrió elhalást, de teratogén hatást nem mutatott. Emberek esetében az egyszeri alkalmazás lehetséges kockázata nem ismert.

A Gadovist nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha alkalmazása egyértelműen szükséges.

Eddig nem vizsgálták, hogy a Gadovist kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatokban a gadobutrol kis mennyiségben bejut a tejbe (az alkalmazott adag kisebb, mint 0,01%-a). A gadobutrol alkalmazását követően legalább 24 órára fel kell függeszteni a szoptatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Nem releváns.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások “ritkák ($\geq 1/10,000$ és $< 1/1,000$ között)” és “nem gyakoriak ($\geq 1/1,000$ és $< 1/100$ között)”.

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

	A klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások (több mint 2900 beteg részvételével végzett tanulmány alapján)		További, a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók
Szervrendszer	Nem gyakori ($\geq 1/1,000$, de $< 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10,000$, de $< 1/1,000$)	Ritka ($\geq 1/10,000$, de $< 1/1,000$)

	A klinikai vizsgálati adatokból származó mellékhatások (több mint 2900 beteg részvételével végzett tanulmány alapján)		További, a forgalomba hozatalt követő spontán jelentésekből származó nemkívánatos reakciók
Szervrendszer	Nem gyakori (≥1/1,000, de <1/100)	Ritka (≥1/10,000, de <1/1,000)	Ritka (≥1/10,000, de <1/1,000)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Szívmegállás, tachycardia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, Szédülés, paresthesia, az ízérzés zavara	Parosmia	Eszméletvesztés, görcsroham
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Kötőhártya-gyulladás, szemhéj-ödéma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Nehézlégzés	Légzésleállás, hörgőspazmus, cianózis, száj-garat duzzanata, köhögés, tüsszögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	Hányás	
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Csalánkiütés , bőrkiütés	Arcödéma, hiperhidrózis, viszketés, bőrpír
Érbetegségek és tünetek	Vazodilatáció	Alacsony vérnyomás	Keringés-összeomlás, kipirulás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom, A beadás helyén fellépő reakció		Melegérzet, rossz közérzet
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Anafilaktoid reakciók	Anafilaktoid sokk

További gyógyszerbiztonsági információk:

Nem gyakran előfordult a vénapunkcióval vagy a kontrasztanyag beadásával összefüggő, rövid időtartamú, enyhe vagy közepes fokú hideg-, meleg-, vagy fájdalomérzet az injekció beadásának helyén.

Paravaszkulárisan beadva a Gadovist a szövetben több percig tartó fájdalomérzetet okozhat.

Túlérzékenységi reakciókról (pl. csalánkiütés, bőrpír, vazodilatáció) nem gyakran számoltak be. Ezek többnyire enyhe, vagy közepes intenzitásúak voltak. Ritkán előfordulhatnak súlyosságukban egészen a sokkig terjedő anafilaktoid reakciók. Késői (órákkal vagy napokkal később fellépő) anafilaktoid reakciókat ritkán figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Az allergiára hajlamos betegek gyakrabban szenvednek túlérzékenységi reakcióktól, mint mások.

4.9 Túlادagolás

Az emberen vizsgált maximális egyszeri napi adag 1,5 mmol gadobutrol/test-tömegkilogramm.

A klinikai alkalmazás során túlادagolás következtében kialakuló mérgezés jeleit nem tapasztalták.

Túlادagoláskor – a Gadovist szívizom-repolarizációra kifejtett esetleges hatása miatt szívritmuszavar fordulhat elő. Óvintézkedésként javasolt a kardiovaszkuláris rendszer monitorozása (az EKG-t is beleértve) és a veseműködés ellenőrzése.

Túlادagolás esetén a Gadovist extrakorporális dialízissel távolítható el a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

ATC kód: V08C A09

Paramágneses kontrasztanyag.

A kontraszthalmozó hatást a gadobutrol, egy nemionos komplex, biztosítja, ami gadolínium(III)-ból és dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciklododekán-trieetsavból (butrol), egy makrociklikus ligandból áll

Klinikai dózisokban alkalmazva a gadobutrol hatására csökken a szövetközi víztérben található protonok relaxációs ideje. 0,47 T (20 MHz), pH 7 és 40°C mellett a spin-rács relaxációs időre (T1) gyakorolt hatásból meghatározott paramágneses hatás (relaxivitas) kb. $3,6 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ és a spin-spin relaxációs idő (T2) kb. $4 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$. A 0,47 és 2,0 Tesla közötti tartományban a relaxivitas csak enyhén függ a mágneses mező erősségétől..

A gadobutrol nem lép át az intakt vér-agy gáton, ezért nem halmozódik fel az egészséges agyszövetben, sem olyan léziókban, melyeknél nem sérült a vér-agy gát. A gadobutrol magas lokális szöveti koncentrációja mellett a T2 hatás a jel intenzitásának csökkenését eredményezi.

Egy, a májat tanulmányozó III. fázisú pivotal vizsgálatban a kombinált pre- és posztkontraszt MRI átlagos érzékenysége a léziók kimutatása és a gyanított rosszindulatú májléziók osztályozása során 79%, specifitása 81% volt Gadovist-kezelt betegekben (beteg-alapú analízis).

Egy, a vesét tanulmányozó III. fázisú pivotal vizsgálatban a rosszindulatú és jóindulatú veseléziók osztályozásában az átlagos érzékenység beteg-alapú analízis során 91% lézió-alapú analízis során 85% volt.. Az átlagos specifitás 52% volt egy beteg-alapú, illetve 82% egy lézió-alapú analízisben.

A prekontrasztos és posztkontrasztos MRI közötti érzékenység növekedés Gadovist-kezelt betegekben 33% volt a máj-vizsgálatban (beteg-alapú analízis) és 18% a vese-vizsgálatban (mind beteg-, mind lézió-alapú analízis). A prekontrasztos és posztkontrasztos MRI közötti specifitás-növekedés Gadovist-kezelt betegekben

9% volt a máj-vizsgálatban (beteg-alapú analízis). A vese-vizsgálatban nem mutatkozott specifitás-növekedés (mind beteg-, mind lézió-alapú analízis). Valamennyi eredmény „blinded reader” vizsgálatból származik.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás beadást követően a gadobutrol gyorsan szétoszlik az extracelluláris térben. A plazmafehérjékhez való kötődés elhanyagolható.

A gadobutrol farmakokinetikai tulajdonságai emberben dózisarányosak. 0,4 mmol gadobutrol/testtömeg-kilogramm értékig a plazmaszint egy korai megoszlási szint után a vese eliminációs sebességgel azonos sebességgel, 1,8 óra (1,3-2,1 óra) átlagos terminális féleletidővel csökken. 0,1 mmol/ttkg gadobutrol adag mellett, 2 perccel az injekció beadása után, átlagosan 0,59 mmol gadobutrol/l plazma gadobutrol szint volt mérhető. 60 perccel az injekció beadása után a gadobutrol átlagos szintje 0,3 mmol/l plazma volt. Két óra alatt az alkalmazott dózis több mint 50%-a, 12 óra alatt több mint 90%-a (vagy 92%-a) ürül ki a vizelettel. 0,1 mmol gadobutrol/ttkg mellett az adag átlagosan $100,3 \pm 2,6\%$ -a ürült ki a beadást követő 72 órán belül. Egészséges egyéneknél a gadobutrol vese-clearance értéke $1,1-1,7 \text{ ml} \cdot \text{perc}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ között van, vagyis hasonló az inulin vese-clearance értékéhez, mely arra a tényre utal, hogy a gadobutrol eliminációja elsődlegesen glomeruláris filtrációval történik. Az alkalmazott adag kevesebb mint 0,1%-a ürül ki a széklettel. Sem a plazmában, sem a vizeletben nem mutathatók ki metabolitok.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – biztonságossági farmakológiai, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási - preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatokban, az ismételt adagolás kizárólag az anya számára toxikus dózisszint (a diagnosztikai adag 8-17-szeres mennyisége) mellett okozott retardációt patkányok embrionális fejlődésében és növelte az embrionális letalitást majmokban és nyulakban. Nem ismeretes, hogy ezek a hatások egyszeri adaggal is kiválthatóak-e.

A maximális klinikai expozícióhoz hasonló (0,25 mmol/kg), és annál magasabb (1,25 mmol/kg) szintek mellett állatokon (kutyákon) tapasztalt kardiovaszkuláris hatás dóziszfüggő. Átmeneti növekedés mutatkozott a vérnyomásban (5% és 10% a sóoldat kontrollhoz viszonyítva) és a miokardiális kontraktilitásban (5% és 16% a sóoldat kontrollhoz viszonyítva).

Kardiovaszkuláris farmakológiai biztonságossági valamint I. fázisú klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a normálisan alkalmazott Gadovist adagok 3-8-szorosa kiválthatja a szív káliumcsatornáinak blokkolását, valamint befolyásolhatja a szív repolarizációját. Ezért nem zárható ki a lehetősége, hogy a Gadovist egyedi esetekben torsades de pointes aritmiát vált ki.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kalkobutrol-nátrium
Trometamol
Sósav
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A gyógyszerkészítmény felhasználhatósága a kereskedelmi csomagolás időpontjától számítva:
3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges tárolási előírások.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy 10 ml-es előretöltött fecskendő (I. típusú üveg) klórbutil elasztomer dugattyúval és klórbutil elasztomer kupakkal, 5 ml, 7,5 ml vagy 10 ml oldatos injekcióval.

Egy 17 ml-es előretöltött fecskendő (I. típusú üveg) klórbutil elasztomer dugattyúval és klórbutil elasztomer kupakkal, 15 ml oldatos injekcióval.

Egy 20 ml-es előretöltött fecskendő (I. típusú üveg) klórbutil elasztomer dugattyúval és klórbutil elasztomer kupakkal, 20 ml oldatos injekcióval.

Kiszerelések:

1 és 5 előretöltött fecskendő

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszerkészítményt használat előtt vizuálisan meg kell vizsgálni.

A Gadovist nem használható, ha erősen elszíneződött, ha részecskék jelentek meg benne, vagy ha a tartály sérült.

A Gadovistet csak közvetlenül használat előtt készítse elő. Egy adott vizsgálat során fel nem használt kontrasztanyagot ki kell dobni..

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: [A tagállam tölti ki]

A legutolsó megújítás dátuma: 2005. 01. 24.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

[A tagállam tölti ki]

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz / Külső csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gadovist 1,0 mmol/ml, oldatos injekció

Gadobutrol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

604,72 mg gadobutrol (azaz 1,0 mmol gadobutrol, melynek gadolinium tartalma 157,25 mg) milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: kalkobutrol nátrium, trometamol, sósav, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

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. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

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

Az első felnyitás után 24 órán belül felhasználandó (2 – 8°C között tárolva).

[65 ml:]

Az első felnyitás után 24 órán belül (2 – 8°C között tárolva) vagy 8 órán belül (szobahőmérsékleten tárolva) felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz. {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz / Külső csomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Gadovist 1,0 mmol/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gadobutrol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

604,72 mg gadobutrol (azaz 1,0 mmol gadobutrol, melynek gadolinium tartalma 157,25 mg) milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: kalkobutrol nátrium, trometamol, sósav, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció, előretöltött fecskendőben.

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. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz. {szám}

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

7,5 ml-es injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Gadovist 1,0 mmol/ml, oldatos injekció
Gadobutrol
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HHÉÉÉÉ}
Az első felnyitás után 24 órán belül felhasználandó (2 – 8°C között tárolva).

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz. {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

7,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Előretöltött fecskendő (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Gadovist 1,0 mmol/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gadobutrol
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz. {szám}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Gadovist 1,0 mmol/ml oldatos injekció

Gadobutrol

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy a Gadovistot Önnek beadó személyhez (a radiológushoz) vagy a kórház ill. mágneses rezonancia (MRI) központ személyzetéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy radiológusát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a GADOVIST és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az GADOVIST alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a GADOVIST-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a GADOVIST-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A GADOVIST ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Gadovist az agy, a gerinc, az erek, a máj és a vese mágneses rezonancia képalkotásához (MRI) használatos kontrasztanyag.

Az MRI egy olyan orvosi diagnosztikus képalkotó módszer, mely a vízmolekulák viselkedését használja ki a normál és rendellenes szövetekben. A módszer mágnesek és rádióhullámok komplex rendszerét alkalmazza. Az aktivitási jeleket számítógép érzékeli, majd az érzékelt jeleket képi információvá alakítja.

A Gadovist intravénás injekcióhoz való oldat formájában kerül forgalomba. Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

2. TUDNIVALÓK A GADOVIST ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a GADOVIST-et

- ha allergiás (túlérzékeny) a gadobutrolra, vagy a Gadovist egyéb összetevőjére (lásd „Mit tartalmaz a Gadovist”).

A GADOVIST fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha allergiában (pl. szénanátha, csalánkiütés) szenved vagy szenvedett, vagy asztmás
- ha korábban egy kontrasztanyag alkalmazása bármiféle reakciót váltott ki Önnél
- ha veseműködése nagyon gyenge
- ha súlyos májbetegségben vagy a vérerek súlyos betegségében szenved
- ha káliumszintje alacsony
- ha akár Önnél, akár valamely családtagjánál valaha előfordult a szív elektromos ritmusának zavara (hosszú QT-szindróma)
- ha gyógyszerek szedése hatására megváltozott szívritmusa vagy szívfrekvenciája
- ha görcsrohamokkal járó idegrendszeri betegsége van, vagy a központi idegrendszer egyéb megbetegedésében szenved

A Gadovist alkalmazása előtt jelezze orvosának, ha fentiek közül bármelyik érvényes Önre. Orvosa fogja eldönteni, hogy a tervezett vizsgálat elvégezhető-e vagy sem.

- A Gadovist alkalmazása után allergiás reakciók fordulhatnak elő. Ezek a reakciók súlyosak is lehetnek. Késői (órákkal vagy napokkal később fellépő) reakciókat is megfigyeltek (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- Közölje orvosával, ha szívritmus-szabályozója (pészmékere) van, vagy ha bármely egyéb, vasból készült implantátum vagy kapocs van a szervezetében.
- Ha 18 évnél fiatalabb, a Gadovist alkalmazása nem javasolt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen a szív ritmusát vagy frekvenciáját befolyásoló gyógyszerek ilyenek.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa orvosát ha terhes, vagy lehetséges, hogy gyermeket vár, mivel a Gadovist-et nem szabad terhesség alatt alkalmazni, hacsak nem elengedhetetlenül szükséges.

Közölje orvosával, ha szoptat, vagy ha tervezi, hogy szoptatni fog. A Gadovist alkalmazását követően legalább 24 órára fel kell függeszteni a szoptatást.

Fontos információk az GADOVIST egyes összetevőiről:

Ez a gyógyszerkészítmény adagonként (egy 70 kg testtömegű személynek adott átlagos adag alapján számítva) kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag „nátrium-mentes”.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A GADOVIST-ET?

A Gadovistet az orvos vékony injekcióstűvel a vénába fecskendezi. A Gadovistet közvetlenül az MRI vizsgálat előtt adják be.

Az injekció beadását követően legalább 30 percen át megfigyelés alatt fogják tartani Önt.

Az Önnek megfelelő Gadovist adag függ az Ön testtömegétől és a vizsgálat típusától függ:

Testtömeg-kilogrammonként 0,1 milliliter Gadovist egyszeri beadása általában elegendő (ez egy 70 kg testtömegű személy esetén 7 millilitert jelent). Testtömeg-kilogrammonként maximum 0,3 milliliter Gadovist adható.

A Gadovist alkalmazásával és kezelésével kapcsolatos további információt a beteg tájékoztató végén talál.

Ha több GADOVIST-et kapott, mint amennyit kapnia kellett volna

A túladagolás valószínűsége kicsi. Ha mégis előfordul, orvosa kezelni fogja a fellépő tüneteket. Bizonyos esetekben ellenőrizni fogja hogy szíve és veséje megfelelően működnek-e.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Gadovist is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbiakban a lehetséges mellékhatásokat előfordulási gyakoriságuk szerint soroljuk fel:

Nem gyakori: azt jelenti, hogy 1000 emberből kevesebb, mint 10, de több, mint 1 személynél jelentkezhetnek az adott mellékhatások.

Ritka: azt jelenti, hogy 10000 emberből kevesebb, mint 10, de több, mint 1 személynél jelentkezhetnek az adott mellékhatások.

Mellékhatások, melyeket a Gadovist engedélyezését megelőző klinikai vizsgálatok során figyeltek meg:

Nem gyakori	Ritka
Fejfájás	A szaglászavara
Szédülés	Légzési nehézségek
Zsibbadás és bizsergés	Hányás
Az ízérzés zavara	Csalánkiütés
Hányinger	Bőrkiütés
Értágulat	Alacsony vérnyomás
Az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom	Allergiás jellegű reakció
A beadás helyén fellépő reakció	

Nem gyakran előfordult a Gadovist beadását követően rövid időtartamú, enyhe vagy közepes fokú hideg-, meleg-, vagy fájdalomérzet.

A Gadovist percekig tartó helyi fájdalmat okozhat, ha a véna mellé szúrják.

A Gadovist engedélyezését követően jelentett további mellékhatások:

Ritka
Szívmegállás, szapora szívverés
Eszméletvesztés, görcsroham
Kötőhártya-gyulladás, szemhéjduzzanat
Légzési nehézségek (bronchospasmus, a torok duzzanata), légzésleállás, az ajkak elékülése, köhögés, tüsszögés
Arcduzzanat, fokozott izzadás, viszketés, bőrpír
Ájulás, kipurulás
Melegérzet, általános rossz közérzet
Súlyos allergiás jellegű reakció (sokk)

Mint az egyéb, gadolínium-tartalmú kontrasztanyagok esetén, ritka esetekben **allergiás jellegű reakciók** (túlérzékenység és anafilaxia) léphetnek fel, beleértve az azonnali orvosi beavatkozást igénylő súlyos reakciókat (sokkot) is. Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok enyhe duzzanata, köhögés, viszketés, orrfolyás, tüsszögés és csalánkiütés lehetnek a súlyos reakcióra utaló első jelek.

Azonnal közölje az MRI vizsgálatot végző osztály személyzetével, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, vagy ha légzési nehézségei vannak.

Ritkán késői, órákkal vagy napokkal a Gadovist beadása után jelentkező allergiaszerű reakciókat figyeltek meg. Ha ilyen reakciót észlel magán, értesítse orvosát vagy radiológusát.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy radiológusát.

5. HOGYAN KELL A GADOVISTET TÁROLNI?

Nincsenek a Gadovistre vonatkozó különleges tárolási előírások.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A Gadovistet tilos a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után alkalmazni. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a GADOVIST

- A készítmény hatóanyaga 604,72 mg (1 mmol/ml) gadobutrol.
- Egyéb összetevők: kalkobutrol nátrium, trometamol, sósav és injekcióhoz való víz.

Egy 7,5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben 4535 mg gadobutrol van.

Egy 15 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben 9070 mg gadobutrol van.

Egy 30 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben 18 141 mg gadobutrol van.

Egy 65 ml oldatot tartalmazó infúziós üvegben 39 307 mg gadobutrol van.

Milyen az GADOVIST külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Gadovist átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat. A csomagok tartalma:

1 vagy 10 db, egyenként 7,5 ml, 15 ml vagy 30 ml oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveg.

1 vagy 10 db, egyenként 65 ml oldatos injekciót tartalmazó (100 ml-es) infúziós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

[A tagállam tölti ki]

Gyártó:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlin, Németország
Telefon: +49 30 468-1111

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria	Gadovist
Belgium	Gadovist
Dánia	Gadovist
Finnország	Gadovist
France	Gadovist
Németország	Gadovist
Görögország	Gadovist
Írország	Gadovist
Olaszország	Gadovist

Luxemburg	Gadovist
Hollandia	Gadovist
Norvégia	Gadovist
Portugália	Gadovist
Spanyolország	Gadovist
Svédország	Gadovist
Nagy-Britannia	Gadovist

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH} [A tagállam tölti ki]

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Az injekció beadása előtt

Ez a gyógyszerkészítmény átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat. Az oldatot használat előtt vizuálisan meg kell vizsgálni.

A Gadovist nem használható, ha erősen elszíneződött, ha részecskék jelentek meg benne, vagy ha a tartály sérült.

- A gyógyszerkészítmény kezelése

Injekciós üvegek

A Gadovist csak közvetlenül alkalmazás előtt szívható fel az injekciós üvegből a fecskendőbe. Egy adott vizsgálat során fel nem használt kontrasztanyagot ki kell dobni.

Nagy térfogatú tartályok

Ezen kívül az alábbiak érvényesek a 65 ml tartalmú infúziós palackokra:

A kontrasztanyag csak automata injektor segítségével adható be. Az injektor és a beteg között lévő csövet (a beteg csövet) minden vizsgálat után ki kell cserélni.

A palackban maradt kontrasztanyag oldatot, a csatlakozó csöveket és az injektor rendszer minden eldobható alkatrészét 8 órán belül el kell dobni. Az alkalmazott készülék gyártójának minden további utasítását is szigorúan be kell tartani.

Egy adott vizsgálat során fel nem használt oldatot a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

A Gadovist használatával kapcsolatos további információt a betegtájékoztató 3. pontjában talál.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Gadovist 1,0 mmol/ml, előre töltött fecskendő

Gadobutrol

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a orvosához vagy a Gadovistet Önnek beadó személyhez (a radiológushoz) vagy a kórház ill. mágneses rezonancia (MRI) központ személyzetéhez.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy radiológusát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a GADOVIST és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a GADOVIST alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a GADOVIST-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a GADOVIST-et tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A GADOVIST ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Gadovist az agy, a gerinc, az erek, a máj és a vese mágneses rezonancia képalkotásához (MRI) használatos kontrasztanyag.

Az MRI egy olyan orvosi diagnosztikus képalkotó módszer, mely a vízmolekulák viselkedését használja ki a normál és rendellenes szövetekben. A módszer mágnesek és rádióhullámok komplex rendszerét alkalmazza. Az aktivitási jeleket számítógép érzékeli, majd az érzékelt jeleket képi információvá alakítja.

A Gadovist intravénás injekcióhoz való oldat formájában kerül forgalomba. Ez a gyógyszer kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható.

2. TUDNIVALÓK AZ GADOVIST ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a GADOVIST-et

- ha allergiás (túlérzékeny) a gadobutrolra, vagy a Gadovist egyéb összetevőjére (lásd „Mit tartalmaz a Gadovist”).

A GADOVIST fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha allergiában (pl. szénanátha, csalánkiütés) szenved vagy szenvedett, vagy asztmás
- ha korábban egy kontrasztanyag alkalmazása bármiféle reakciót váltott ki Önnél
- ha veseműködése nagyon gyenge
- ha súlyos májbetegségben vagy a vérerek súlyos betegségében szenved
- ha káliumszintje alacsony
- ha akár Önnél, akár valamely családtagjánál valaha előfordult a szív elektromos ritmusának zavara (hosszú QT-szindróma)
- ha gyógyszerek szedése hatására megváltozott szívritmusa vagy szívfrekvenciája
- ha görcsrohamokkal járó idegrendszeri betegsége van, vagy a központi idegrendszer egyéb megbetegedésében szenved

A Gadovist alkalmazása előtt jelezze orvosának, ha fentiek közül bármelyik érvényes Önre. Orvosa fogja eldönteni, hogy a tervezett vizsgálat elvégezhető-e vagy sem.

- A Gadovist alkalmazása után allergiás reakciók fordulhatnak elő. Ezek a reakciók súlyosak is lehetnek. Késői (órákkal vagy napokkal később fellépő) reakciókat is megfigyeltek (lásd 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”).
- Közölje orvosával, ha szívritmus-szabályozója (pésmékere) van, vagy ha bármely egyéb, vasból készült implantátum vagy kapocs van a szervezetében.
- Ha 18 évnél fiatalabb, a Gadovist alkalmazása nem javasolt.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen a szív ritmusát vagy frekvenciáját befolyásoló gyógyszerek ilyenek.

Terhesség és szoptatás

Tájékoztassa orvosát, ha terhes, vagy lehetséges, hogy terhes, mivel a Gadovist alkalmazása terhesség alatt ellenjavallott, hacsak alkalmazását orvosa nem itéli elengedhetetlenül szükségesnek.

Közölje orvosával, ha szoptat, vagy ha tervezi, hogy szoptatni fog. A Gadovist alkalmazását követően legalább 24 órára fel kell függeszteni a szoptatást.

Fontos információk a GADOVIST egyes összetevőiről:

Ez a gyógyszerkészítmény adagonként (egy 70 kg testtömegű személynek adott átlagos adag alapján számítva) kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, vagyis gyakorlatilag „nátrium-mentes”.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A GADOVIST-ET?

A Gadovistet az orvos vékony injekcióstűvel a vénába fecskendezi. A Gadovistet közvetlenül az MRI vizsgálat előtt adják be.

Az injekció beadását követően legalább 30 percen át megfigyelés alatt fogják tartani Önt.

Az Önnek megfelelő Gadovist adag függ az Ön testtömegétől és a vizsgálat típusától függ:

Testtömeg-kilogrammonként 0,1 milliliter Gadovist egyszeri beadása általában elegendő (ez egy 70 kg testtömegű személy esetén 7 millilitert jelent). Testtömeg-kilogrammonként maximum 0,3 milliliter Gadovist adható.

A Gadovist alkalmazásával és kezelésével kapcsolatos további információt a betegtájékoztató végén talál.

Ha több GADOVIST-et kapott, mint amennyit kapnia kellett volna:

A túladagolás valószínűsége kicsi. Ha mégis előfordul, orvosa kezelni fogja a fellépő tüneteket. Bizonyos esetekben ellenőrizni fogja hogy szíve és veséje megfelelően működnek-e.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Gadovist is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbiakban a lehetséges mellékhatásokat előfordulási gyakoriságuk szerint soroljuk fel:

Nem gyakori: azt jelenti, hogy 1000 emberből kevesebb, mint 10, de több, mint 1 személynél jelentkezhetnek az adott mellékhatások.

Ritka: azt jelenti, hogy 10000 emberből kevesebb, mint 10, de több, mint 1 személynél jelentkezhetnek az adott mellékhatások.

Mellékhatások, melyeket a Gadovist engedélyezését megelőző klinikai vizsgálatok során figyeltek meg:

Nem gyakori	Ritka
Fejfájás	A szaglás zavara
Szédülés	Légzési nehézségek
Zsibbadás és bizsergés	Hányás
Az ízérzés zavara	Csalánkiütés
Hányinger	Bőrkiütés
Értágulat	Alacsony vérnyomás
Az injekció beadásának helyén fellépő fájdalom	Allergiás jellegű reakció
A beadás helyén fellépő reakció	

Nem gyakran előfordult a Gadovist beadását követően rövid időtartamú, enyhe vagy közepes fokú hideg-, meleg-, vagy fájdalomérzet.

A Gadovist percekig tartó helyi fájdalmat okozhat, ha a véna mellé szúrják.

A Gadovist engedélyezését követően jelentett további mellékhatások:

Ritka
Szívmegállás, szapora szívverés
Eszméletvesztés, görcsroham
Kötőhártya-gyulladás, szemhéjduzzanat
Légzési nehézségek (bronchospasmus, a torok duzzanat), légzésleállás, az ajkak elkékülése, köhögés, tüsszögés
Arcduzzanat, fokozott izzadás, viszketés, bőrpír
Ájulás, kipurulás
Melegérzet, általános rossz közérzet
Súlyos allergiás jellegű reakció (sokk)

Mint az egyéb, gadolínium-tartalmú kontrasztanyagok esetén, ritka esetekben **allergiás jellegű reakciók** (túlérzékenység és anafilaxia) léphetnek fel, beleértve az azonnali orvosi beavatkozást igénylő súlyos reakciókat (sokkot) is. Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok enyhe duzzanata, köhögés, viszketés, orrfolyás, tüsszögés és csalánkiütés lehetnek a súlyos reakcióra utaló első jelek.

Azonnal közölje az MRI vizsgálatot végző osztály személyzetével, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, vagy ha légzési nehézségei vannak.

Ritkán késői, órákkal vagy napokkal a Gadovist beadása után jelentkező allergiaszerű reakciókat figyeltek meg. Ha ilyen reakciót észlel magán, értesítse orvosát vagy radiológusát.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy radiológusát.

5. HOGYAN KELL A GADOVISTET TÁROLNI?

Nincsenek a Gadovistre vonatkozó különleges tárolási előírások.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A Gadovistet tilos a címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő után alkalmazni. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a GADOVIST

- A készítmény hatóanyaga 604,72 mg (1 mmol/ml) gadobutrol.
- Egyéb összetevők: kalkobutrol nátrium, trometamol, sósav és injekcióhoz való víz.

Egy 5,0 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben 3 023 mg gadobutrol van.
Egy 7,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben 4 535 mg gadobutrol van.
Egy 10 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben 6 047 mg gadobutrol van.
Egy 15 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben 9 070 mg gadobutrol van.
Egy 20 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőben 12 094 mg gadobutrol van.

Milyen az GADOVIST külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Gadovist átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat. A csomagok tartalma:

1 vagy 5 előretöltött fecskendő 5, 7,5 vagy 10 ml oldatos injekcióval (10 ml-es előretöltött fecskendőben)
1 vagy 5 előretöltött fecskendő 15 ml oldatos injekcióval (17 ml-es előretöltött fecskendőben)
1 vagy 5 előretöltött fecskendő 20 ml oldatos injekcióval

Nem feltétlenül mindegyik kiegészítés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

[A tagállam tölti ki]

Gyártó:

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

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria	Gadovist
Belgium	Gadovist
Dánia	Gadovist
Finnország	Gadovist
France	Gadovist
Németország	Gadovist
Görögország	Gadovist
Írország	Gadovist
Olaszország	Gadovist

Luxemburg	Gadovist
Hollandia	Gadovist
Norvégia	Gadovist
Portugália	Gadovist
Spanyolország	Gadovist
Svédország	Gadovist
Nagy-Britannia	Gadovist

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {HH/ÉÉÉÉ}. [A tagállam tölti ki]

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Az injekció beadása előtt

Ez a gyógyszerkészítmény átlátszó, színtelen vagy halványsárga színű oldat. Az oldatot használat előtt vizuálisan meg kell vizsgálni.

A Gadovist nem használható, ha erősen elszíneződött, ha részecskék jelentek meg benne, vagy ha a tartály sérült.

- A gyógyszerkészítmény kezelése

A Gadovistot csak közvetlenül a használat előtt szabad előkészíteni. Egy adott vizsgálat során fel nem használt kontrasztanyagot ki kell dobni.

Egy adott vizsgálat során fel nem használt oldatot a helyi hatósági követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

A Gadovist használatával kapcsolatos további információt a betegtájékoztató 3. pontjában talál.