

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ IR
REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ ATITINKAMOSE VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
AT - Austrija	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
AT - Austrija	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
BE - Belgija	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
BE - Belgija	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
DA - Danija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
DA - Danija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
DE - Vokietija	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
DE - Vokietija	Schering Deutschland GmbH	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin				
EL - Graikija	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
EL - Graikija	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
ES - Ispanija	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
ES - Ispanija	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
FI - Suomija	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
FI - Suomija	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
FR - Prancūzija	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
FR - Prancūzija	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex				
IRE - Airija	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
IRE - Airija	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
IT - Italija	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
IT - Italija	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
LU - Liuksemburgas	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
LU - Liuksemburgas	NV Schering S.A. J.E. Mommaertsiaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
NL - Nyderlandai	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
NL - Nyderlandai	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugavotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp				
NO - Norvegija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
NO - Norvegija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
PT - Portugalija	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
SV - Švedija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
SV - Švedija	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Vokietija	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną
UK - Jungtinė Karalystė	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas	Vartoti į veną
UK - Jungtinė Karalystė	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte	Vartoti į veną

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

GADOBUTROLO MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

1. Įžanga ir prielaidos

Gadovist sudėtyje yra gadobutolio, neutralaus makrociklinio gadolinio junginio, turinčio kontrastą stiprinančių savybių ir naudojamo magnetinio rezonanso tyrimui (MRT). MRT yra plačiai naudojamas metodas, taikomas difuzinės kepenų ligos įvertinimui ir nustatymui ir tolesniam židininės kepenų ligos apibūdinimui. Gd pagrindu pagamintos kontrastinės medžiagos dažnai suleidžiamos prieš atliekant kontrastinį dinaminį kepenų tyrimą magnetinio rezonanso tomografijos būdu, ir gali palengvinti tiek kepenų pažeidimų nustatymą, tiek ir jų klasifikaciją.

Inkstų patologijų atveju MRT metodas tampa vis svarbesnis, ypač naudojant jį kartu su kontrastine medžiaga, kuri leidžia įvertinti įvairias inkstų perfuzijos būkles. Po intraveninės Gadovist bolus injekcijos, taikant MRT, galima gauti svarbią informaciją apie organo hiper- ar hipoperfuziją ir jo pakitimus, kas leidžia tiksliau diferencijuoti patologinius procesus ir apibūdinti inkstų masę bei inkstų neoplazmų stadiją.

Gadovist sudaro nespecifiniai mažo molekulinio svorio tarpląsteliniai gadolinio chelatai, jis gaminamas kaip junginys, kuriame yra 1,0 mmol gadolinio/ml ir kurio osmosinė koncentracija 1603 mosmol/kg H₂O, esant 37°C. Gadovist buvo pirmoji paramagnetinė kontrastinė medžiaga, pagaminta kaip 1,0 grammolekulinis tirpalas, todėl didesnei jo dozei reikalingas mažesnis tūris.

1,0 mmol/ml buvo patvirtinta Gadovist (INN gadobutolis) indikacija „**Kontrastinė medžiaga, atliekant kranialinę ir spinalinę magnetinio rezonanso tyrimą**“ (MRT) Vokietijoje 2000 m. sausio mėn., o po to 2000 m. birželio mėn. ES ir Norvegijoje, taikant abipusio pripažinimo procedūrą. Vėliau, 2003 m. lapkričio mėn., ženklimas buvo papildytas indikacija „**Kontrastinė medžiaga, atliekant angiografiją magnetinio rezonanso metodu**“ (KM-MRA).

2. Kreipimosi procedūra

2005 m. birželio mėn. Vokietija kaip referencinė valstybė narė (RVN) pradėjo abipusio pripažinimo procedūrą dėl II tipo variacijos, papildančios patvirtinimą indikacija „**Kontrastinė medžiaga, atliekant kitų organizmo dalių: kepenų, inkstų MRT**“ ir žemiau nurodytu dozavimu bei vartojimo/dozavimo metodu: „**Kitų organizmo dalių MRT kontrastinė medžiaga: Rekomenduojama dozė suaugusiems yra 0,1 mmol kilogramui kūno svorio (mmol/kg KS). Ši dozė atitinka 0,1 ml 1,0 M tirpalo 1kg KS**“.

Abipusio pripažinimo procedūra buvo užbaigta 221 procedūros diena, 2006-05-09, patvirtinus siūlomą indikaciją ir įtraukus kepenų ir inkstų tyrimų rezultatus į 5.1 skyrių.

Po patvirtinimo Ispanija pareiškė svarbų prieštaravimą dėl indikacijos formuluotės, kadangi, Ispanijos nuomone, patvirtinta indikacija neatspindėjo nei populiacijos, kuri buvo tiriama dviejų bandomųjų šios Gadovist variacijos tyrimų metu, nei klinikinio konteksto, kuriam esant, buvo įrodyta, kad Gadovist diagnostinis tikslumas yra toks pat kaip ir lyginamojo preparato.

Užbaigus procedūrą, Ispanijos vaistų ir sveikatos priežiūros produktų agentūra inicijavo kreipimąsi į CHMP dėl arbitražo pagal Direktyvos 2001/83/EB 36 straipsnio 1 dalį.

Apsvarstęs kreipimosi pagrindą, CHMP 2006 m. gegužės mėn. plenarinio posėdžio metu pareikalavo RLT išdėstyti pagrindines nepritarimo priežastis, susijusias su visuomenės sveikata, ir patvirtino klausimų sąrašą. RLT buvo paprašyta atsakyti į šiuos klausimus:

- 1) Dabartinė indikacija neatspindi nei populiacijos, kuri buvo tiriama dviejų bandomųjų šios Gadovist variacijos tyrimų metu, nei klinikinio konteksto, kuriam esant, buvo įrodyta, kad Gadovist diagnostinis tikslumas yra toks pat kaip ir lyginamojo preparato. Kadangi į du bandomuosius tyrimus buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems buvo pagrįstai įtariama arba nustatyta židininė kepenų ar inkstų liga pagal kitų diagnostinių patikrinimų ar histopatologinių tyrimų rezultatus, patvirtinta indikacija turi atspindėti ištirtą populiaciją ir negali būti taikoma bendrai visiems pacientams, kuriems atliekamas kepenų ar inkstų MR tyrimas. Be to, indikacijos formuluotė taip pat turi atspindėti klinikinį kontekstą,

kuriam esant, buvo įrodyta, kad Gadovist diagnostinis tikslumas yra toks pat kaip ir lyginamojo preparato, t.y., kad naudojant Gadovist, buvo teisingai lokalizuotas bent vienas konkretaus paciento kepenų ar inkstų piktybinis pakitimas, panaudojus bendrus MR vaizdus prieš suleidžiant kontrastinę medžiagą ir po jos suleidimo.

“Kontrastinė medžiaga, atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) pacientams, kuriems pagrįstai įtariama arba nustatyta židininė kepenų ar inkstų liga pagal kitų diagnostinių patikrinimų ar histopatologinių tyrimų rezultatus, siekiant teisingai lokalizuoti kepenų ar inkstų piktybinius pakitimus.”

- 2) Numatyta indikacija negali būti patvirtinta vaikams iki 18 metų, kadangi pateiktų bandomųjų tyrimų duomenys nesuteikia informacijos apie Gadovist, naudojamo kaip kontrastinė medžiaga MRT metu šios populiacijos atžvilgiu, veiksmingumą ir saugumą. RLT privalo įtraukti į 4.2 skyrių tokį sakinį:
“Gadovist nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.”
- 3) RLT taip pat buvo pareikalauta pateikti informaciją apie klinikinį šio preparato naudingumą, naudojant jį pagal numatytą indikaciją (tiesiogiai ar netiesiogiai), atsižvelgiant į diagnostinių medžiagų vertinimo kriterijus (CPMP/EWP/1119/98). Vienas iš reikalavimų, norint patvirtinti diagnostinę medžiagą – reikalavimas įrodyti atitinkamą poveikį diagnozės nustatymui klinikiniame kontekste, kuriame naudojamas testas, nebent toks poveikis gali būti įrodytas netiesiogiai arba istorijos požiūriu. Nėra visiškai akivaizdu, kad tiksli diagnostinė informacija pati savaime yra naudinga, todėl kartu su prašymu išduoti leidimą turi būti pateiktas patvirtinimas, kad ši informacija yra naudinga klinikiniu požiūriu, tiesiogiai įvertinant šį aspektą pateiktų klinikinių tyrimų metu, arba gaunant šią išvadą istoriniu požiūriu iš paskelbtų mokslinių įrodymų.

3. Diskusija

RLT pateikė savo atsakymą į 2006 m. rugsėjo 29 d. CHMP klausimų sąrašą. Atsakyme RLT, atsakydamas į 1) klausimą, pripažįsta, kad pacientų, tirtų bandomųjų tyrimų metu, populiacija yra tam tikrais požiūriais ribota, lyginant su bendra numatoma populiacija pacientų, kuriems atliekami kontrastiniai MR tyrimai, tačiau šie apribojimai buvo sąlygoti metodologinių reikalavimų, kurie taikomi, norint tinkamai įrodyti diagnostinį MRT efektyvumą bandomųjų tyrimų metu, naudojant Gadovist kaip kontrastinę medžiagą. Atsakymas į 2) klausimą, RLT pripažino, kad Gadovist naudojimas vaikams iki 18 metų nebuvo pakankamai ištirtas jokios patvirtintos indikacijos atveju (įskaitant naują indikaciją „kontrastinė medžiaga, atliekant kepenų ir inkstų MRT“).

Apsvarstęs RLT pateiktus ir pranešėjų įvertintus atsakymus, 2006 m. lapkričio 16 d. CHMP patvirtino prašymą pateikti papildomą informaciją, kuriame RLT buvo prašoma pateikti išsamesnę informaciją apie klinikinį naudingumą ir pareikšti savo pastabas dėl siūlomų SPC 4.1 skyriaus ir 4.2 skyriaus dozavimo dalies formuluočių.

Savo atsakyme RLT pateikė informaciją apie klinikinį naudingumą, palygindamas Gadovist kontrastines savybes, atliekant MRT, su Magnevist atitinkamomis savybėmis, atliekant MRT, ir pabrėžė Gadogarf diagnostinį efektyvumą. RLT taip pat sutiko su CHMP pasiūlytomis formulėmis, t.y.:

4.1 skyrius (Indikacija):

„Kontrastinė medžiaga, atliekant kepenų ar inkstų MRT pacientams, kuriems pagrįstai įtariami arba nustatyti židininiai kepenų ar inkstų pakitimai, norint nustatyti, ar šie pakitimai gerybiniai, ar piktybiniai.“

4.2 skyrius (Dozavimas):

“Gadovist nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.”

4. Išvados

Kadangi klinikinio naudingumo klausimas buvo pakankamai gerai išnagrinėtas, ir RLT sutiko su pasiūlyta formuluote, CHMP laikosi nuomonės, kad pateikti duomenys leidžia daryti išvadą, jog, remiantis bandomaisiais klinikiniais tyrimais, kurių metu Gadovist kontrastinės savybės buvo lyginamos su Magnevist kontrastinėmis savybėmis, atliekant MRT, diagnostinis Gadovist efektyvumas, nustatant, ar židininiai kepenų arba inkstų pakitimai yra gerybiniai ar piktybiniai, taip pat Gadovist klinikinis saugumas buvo tinkamai įrodytas.

RLT atliko SPC 4.1 ir 4.2 skyrių pataisymus pagal CHMP reikalavimus.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PAKEITIMŲ PAGRINDAS

Kadangi

- Komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 36 straipsnio 1 dalį, su pataisymais dėl Gadovist ir susijusių pavadinimų, nurodytų I priede;
- CHMP rekomendavo suteikti Gadovist tokią papildomą indikaciją: ***„Kontrastinė medžiaga, atliekant kepenų ir inkstų MRT pacientams, kuriems pagrįstai įtariami arba nustatyti židininiai kepenų ar inkstų pakitimai, norint nustatyti, ar šie pakitimai gerybiniai, ar piktybiniai.“***

CHMP rekomendavo Gadovist ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) registravimo liudijimo variaciją (indikacijos papildymą) pagal Preparato charakteristikų santrauką, pateiktą III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml yra 604,72 mg gadobutolio (atitinka 1,0 mmol gadobutolio, kuriame yra 157,25 mg gadolinio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Fizikinės-cheminės savybės:

Osmoliariškumas 37 °C temperatūroje: 1603 mOsm/kg H₂O

Klampumas 37 °C temperatūroje: 4,96 mPa·s

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas

Skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

Kontrastinis sustiprinimas kranialinės ar spinalinės dalies magnetinio rezonanso tyrime (MRT).

Kontrastu sustiprintas kepenų ar inkstų MRT pacientams su įtariamais arba esamais židininiais pažeidimais, norint šiuos pažeidimus priskirti gerybiniais arba piktybiniais.

Kontrastu sustiprinta magnetinio rezonanso angiografija (KS-MRA).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gadovist gali skirti tik gydytojai, patyrę klinikinės MRT praktikos srityje.

- Bendra informacija

Reikalinga dozė skiriama į veną kaip bolusinė injekcija. Kontrastu sustiprintas MRT gali būti atliekamas iš karto po skyrimo (iš karto po injekcijos, priklausomai nuo pulsų sekų ir tyrimo protokolo).

Optimaliausias kontrastingumas KS-MRA yra stebimas arterinio pirmo pratekėjimo metu ir maždaug 15 minučių laikotarpyje po Gadovist injekcijos CNS tyrimuose (laikas priklauso nuo pažeidimo ar audinio tipo). Audinio sustiprinimas kontrastu dažniausiai trunka 45 minutes po Gadovist injekcijos.

Skenavimas T1 režimu yra labiausiai tinkamas kontrastu sustiprintiems tyrimams.

Jei įmanoma, kontrastinės medžiagos skyrimas turi būti atliekamas pacientui esant gulimoje padėtyje. Po skyrimo pacientas turi būti stebimas mažiausiai pusę valandos, kadangi iš patyrimo žinoma, kad dauguma nepageidaujamų poveikių atsiranda šio laikotarpio metu.

- Dozavimas
- Suaugę

CNS tyrimai:

Suaugusiems rekomenduojama dozė yra 0,1 mmol kilogramui kūno svorio (mmol/kg KS). Tai atitinka 1,0 M tirpalo 0,1 ml/kg KS.

Jei yra stiprus klinikinis įtarimas, kad pažeidimas išlieka, nepaisant MRT be pokyčių arba jei tikslesnė informacija gali įtakoti paciento gydymą, gali būti atliekama kita iki 0,2 mmol/kg KS injekcija per 30 minučių po pirmos injekcijos.

Kepenų ir inkstų KS-MRT:

Suaugusiems rekomenduojama dozė yra 0,1 mmol kilogramui kūno svorio (mmol/kg KS). Tai atitinka 1,0 M tirpalo 0,1 ml/kg KS.

KS-MRA:

Gaunant 1 regėjimo lauko (RL) vaizdą: Kūno svoriui iki 75 kg - 7,5 ml; 75 kg ir didesniai kūno svoriui - 10 ml (atitinka 0,1 - 0,15 mmol/kg KS).

Gaunant daugiau nei 1 regėjimo lauko (RL) vaizdą: Kūno svoriui iki 75 kg - 15 ml; 75 kg ir didesniai kūno svoriui - 20 ml (atitinka 0,2 - 0,3 mmol/kg KS).

- **Vaikai**

Gadovist nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams, nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gadovist negali būti skiriamas pacientams su nekoreguota hipokalemija. Pacientams su sunkia širdies ir kraujagyslių liga Gadovist gali būti skiriamas tik po kruopštaus rizikos ir naudos santykio įvertinimo, kadangi kol kas nepakanka duomenų.

Gadovist turi būti atsargiai skiriamas pacientams

- su žinomu įgimtu ilgo QT sindromu arba kurių šeimoje yra įgimtas ilgo QT sindromas
- su anksčiau buvusiomis nustatytomis aritmijomis po vaistinių preparatų vartojimo, kurie prailgina širdies repoliarizaciją
- kurie vartoja vaistinius preparatus, prailginančius širdies repoliarizaciją, pvz., III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz., amiodaronas, sotalolis).

Kai kuriems pacientams negali būti atmetama galimybė, kad Gadovist gali sukelti torsades de pointes aritmijas (žr. 5.3 skyrių „Iš klinikinių saugumo tyrimo duomenys“).

Kadangi kontrastinės medžiagos pašalinimas užtrunka pacientams su sunkiai sutrikusia inkstų funkcija, turi būti labai kruopščiai pasveriamas nauda prieš rizikas tokiais atvejais. Ypatingai sunkiais atvejais Gadovist iš organizmo pašalinti patariama ekstrakorporinės hemodializės pagalba. Norint pašalinti medžiagą iš organizmo turi būti atliekamos mažiausiai 3 dializės per 5 dienas po injekcijos.

Nebuvo stebimas nė vienas inkstų funkcijos nepakankamumo atvejis klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ribotas skaičius pacientų. Nepakanka duomenų norint atmesti toksinio poveikio inkstams arba inkstų funkcijos nepakankamumo pasunkėjimo galimybę.

Įprasti saugumo reikalavimai magnetinio rezonanso tyrimui, ypač dėl feromagnetinių medžiagų pašalinimo, taip pat taikomi naudojant Gadovist.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, kaip yra stebėta su kitomis kontrastinėmis medžiagomis su gadoliniu, taip pat buvo stebimos po Gadovist skyrimo. Skubios medicininės pagalbos vaistiniai preparatai ir priemonės

(pvz., endotrachėjinis vamzdelis ir kvėpavimo aparatas) turi būti lengvai pasiekiamos, kad būtų galima nedelsiant sureaguoti.

Sprendimas skirti Gadovist pacientams su polinkiu alergijai turi būti atliekamas tik po kruopštaus rizikos-naudos santykio įvertinimo. Retais atvejais buvo stebimos vėlyvos anafilaksinės reakcijos (po valandų ar dienų).

Kaip ir su kitomis kontrastinėmis medžiagomis, sudėtyje turinčiomis gadolinio, reikalingas ypatingas atsargumas skiriant pacientams su žemu slenksčiu traukulių išsivystymui.

Gadovist švirkščiant į venas su mažu spindžiu yra nepageidaujamų poveikių, tokių kaip paraudimas ir patinimas, galimybė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika netirta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie gadobutolio vartojimą nėštumo metu nėra. Kartotinių gadobutolio dozių gyvūnų tyrimuose tik patelei toksinės dozės (8 - 17 kartų didesnės nei diagnostinė dozė) sukėlė embriono vystymosi atsilikimą ir embriono žūtį, tačiau nebuvo teratogeniškos. Galimas vienkartinio skyrimo pavojus žmogui nežinomas.

Gadovist nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Gadovist išsiskyrimas su motinos pienu žmonėms nebuvo tirtas.

Gyvūnuose nedideli kiekiai gadobutolio patenka į pieną (mažiau nei 0,01% skirtos dozės). Žindymas turėtų būti nutraukiamas mažiausiai 24 valandoms po gadobutolio skyrimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos yra „retos ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)“ ar „nedažnos ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)“.

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

	Nepageidaujamos reakcijos iš klinikinių tyrimų duomenų (patyrimas su daugiau nei 2900 pacientų)		Papildomos nepageidaujamos reakcijos iš atskirų pranešimų po preparato patekimo į rinką
Organų sistemų klases MedDRAv.8.0	Nedažni ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)
Širdies sutrikimai			Širdies sustojimas, tachikardija

Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas. Galvos svaigimas, parestezijos, skonio jutimo sutrikimas	Parosmija	Sąmonės netekimas, traukuliai
Akių sutrikimai			Konjunktyvitas, akių vokų edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	Kvėpavimo sustojimas, bronchospazmas, cianozė, orofaringinis tinimas, kosulys, čiaudėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė, bėrimas	Veido edema, hiperhidrozė, niežėjimas, eritema
Kraujagyslių sutrikimai	Vazodilatacija	Hipotenzija	Kraujotakos kolapsas, paraudimas
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas injekcijos vietoje Reakcija injekcijos vietoje		Karščio pjūtis, bendras negalavimas
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksinė reakcija	Anafilaksinis šokas

Papildoma saugumo informacija:

Trumpai trunkantis lengvas ar vidutinis šalčio, šilumos ar skausmo pojūtis injekcijos vietoje buvo nedažnai stebimas susijęs su venos pradūrimu ar kontrastinės medžiagos injekcija.

Įvykus Gadovist injekcijai aplink kraujagyslę gali būti sukeliamas audinių skausmas trunkantis iki kelių minučių.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., dilgėlinė, bėrimas, vazodilatacija) buvo minimos nedažnai ir dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Retais atvejais gali atsirasti anafilaksinės reakcijos iki šoko. Retai buvo stebimos vėlyvos anafilaksinės reakcijos (po valandų-dienų) (žr. 4.4 skyrių). Pacientams su polinkiu alergijai padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia dažniau nei kitiems.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia tirta vienkartinė dozė per parą žmonėms yra 1,5 mmol gadobutolio/kg kūno svorio. Klinikinio vartojimo metu nebuvo stebėti jokie apsinuodijimo požymiai perdozavus.

Dėl galimo Gadovist poveikio širdies repoliarizacijai esant perdozavimui yra įmanomi širdies ritmo sutrikimai. Kaip atsargumo priemonės rekomenduojama širdies ir kraujagyslių sistemos stebėjimas (įskaitant EKG) ir inkstų funkcijos kontrolė.

Perdozavimo atveju Gadovist gali būti pašalinamas iš organizmo ekstrakorporinės dializės pagalba.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

ATC kodas: V08C A09

Paramagnetinė kontrastinė medžiaga.

Sustiprinimas kontrastu yra sąlygojamas gadobutolio, ne joninio komplekso, sudaryto iš gadolinio(III) ir makrociklinio ligando dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekano-triacetinės rūgšties (butolio).

Esant klinikinėms dozėms gadobutolis sukelia protonų audinių vandenyje atsipalaidavimo laikų sutrumpėjimą. Esant 0,47 T (20 MHz), pH 7 ir 40 °C temperatūrai paramagnetinis poveikis (atsipalaidavimas), kaip nustatyta sukinio-tinklelio atsipalaidavimo laikas (T1) yra apie 3,6 l mmol⁻¹ sekv ir sukinio-sukinio atsipalaidavimo laikas (T2) yra apie 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Ribose tarp 0,47 ir 2,0 teslų atsipalaidavimas tik labai nedaug priklauso nuo magnetinio lauko stiprumo.

Gadobutolis nepraeina per nepažeistą kraujo-smegenų barjerą ir dėl to nesikaupia sveikame smegenų audinyje arba esant pažeidimams, kurių metu kraujo-smegenų barjeras nepažeidžiamas. Esant didelėms vietinėms gadobutolio koncentracijoms audinyje T2 poveikis sąlygoja signalo intensyvumo susilpnėjimą.

Centriniame III fazės kepenų tyrime atliekant kombinuotą prieš- ir pokontrastinį MRT Gadovist gavusiems pacientams pažeidimo nustatymo ir įtariamų piktybinių kepenų pažeidimų klasifikacijos vidutinis jautrumas buvo 79% ir specifiškumas 81% (pacientais paremta analizė).

Centriniame III fazės inkstų tyrime piktybinių ir gerybinių inkstų pažeidimų klasifikacijos vidutinis jautrumas buvo 91% (pacientais paremta analizė) ir 85% (pažeidimais paremta analizė). Vidutinis specifiškumas pacientais paremtoje analizėje buvo 52% ir pažeidimais paremtoje analizėje - 82%.

Jautrumo padidėjimas nuo prieškontrastinio iki kombinuoto prieš- ir pokontrastinio MRT pacientams, gavusiems Gadovist, buvo 33% kepenų tyrime (pacientais paremta analizė) ir 18% inkstų tyrime (pacientais paremta analizė ir pažeidimais paremta analizė). Jautrumo padidėjimas nuo prieškontrastinio iki kombinuoto prieš- ir pokontrastinio MRT pacientams, gavusiems Gadovist, buvo 9% kepenų tyrime (pacientais paremta analizė) ir 18% inkstų tyrime (pacientais paremta analizė ir pažeidimais paremta analizė).

Visi rezultatai yra vidutiniai rezultatai gauti akluose tyrimuose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po skyrimo į veną gadobutolis yra greitai paskirstomas ekstraląstelinėje tarpe. Surišimas su plazmos baltymais yra nežymus.

Gadobutolio farmakokinetika žmonėse yra dozei proporcinga. Iki 0,4 mmol gadobutolio/kg kūno svorio po ankstyvos pasiskirstymo fazės kiekis plazmoje mažėja, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1,8 valandos (1,3 - 2,1 valandos), identiška inkstų eliminacijos greičiui. Esant 0,1 mmol gadobutolio/kg KS dozei vidutiniškai plazmoje buvo nustatyta 0,59 mmol gadobutolio/l praėjus 2 minutėms po injekcijos ir 0,3 mmol gadobutolio/l praėjus 60 minučių po injekcijos. Per dvi valandas daugiau nei 50% ir per 12 valandų daugiau nei 90% (arba 92%) skirtos dozės buvo pašalinta su šlapimu. Esant 0,1 mmol gadobutolio/kg KS dozei vidutiniškai 100,3 ± 2,6% dozės buvo išskirta per 72 valandas po skyrimo. Sveikiems asmenims gadobutolio inkstų klirensas yra 1,1 - 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ ir tai yra palyginama su inulino inkstų klirensu, kas rodo, kad gadobutolis daugiausia yra eliminuojamas glomerulų filtracijos dėka. Mažiau nei 0,1% dozės yra išskiriama su išmatomis. Plazmoje ir šlapime neaptikta jokių metabolitų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio ir genotoksinio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Kartotinės dozės toksinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimuose sukėlė embriono vystymosi atsilikimą žiurkėms ir embriono žūties padažnėjimą beždžionėms bei triušiams tik esant patelei toksinėms dozėms (8 - 17 kartų didesnėms už diagnostinę dozę). Nėra žinoma ar šie poveikiai taip pat gali būti sukeliama skiriant vienkartinai.

Poveikiai širdies ir kraujagyslių sistemai, stebėti gyvūnams (šunims) esant kiekiams, atitinkamai panašiams (0,25 mmol/kg) ir didesniems (1,25 mmol/kg) nei maksimalus klinikinis kiekis, buvo nuo dozės priklausomas laikinas kraujospūdžio padidėjimas (5% ir 10%, daugiau nei kontrolė su fiziologiniu tirpalu) ir miokardo kontraktiliškumas (5% ir 16%, daugiau nei kontrolė su fiziologiniu tirpalu).

Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai farmakologiniai tyrimai taip pat ir klinikiniai I fazės tyrimai parodė Gadovist galimybę blokuoti širdies kalio kanalus ir paveikti širdies repoliarizaciją, skiriant 3 - 8 kartus didesnes dozes nei įprastai skiriamos pacientams. Dėl to galimybė, kad Gadovist sukels torsades de pointes aritmijas kai kuriems pacientams, negali būti atmetama.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kalkobutolio natris

Trometamolis

Vandenilio chlorido rūgštis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Vaistinių preparatų supakuotų pardavimui tinkamumo laikas:

3 metai

Tinkamumo laikas po pirmo pakuotės atidarymo:

Bet koks kiekis injekcinio tirpalo, nesunaudoto vieno tyrimo metu, turi būti išmetamas. Cheminis ir fizinis stabilumas buvo stebėtas 24 valandas esant kambario temperatūrai. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius, preparatas turi būti sunaudojamas iš karto. Jei nesunaudojamas iš karto, saugojimo laikas ir sąlygos prieš naudojimą turi būti vartotojo atsakomybėje ir negali būti ilgesnės nei 24 valandos esant 2°C - 8°C temperatūrai, nebent atidarymas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Tai taikoma 65 ml infuzijos butelio naudojimui:

Po infuzijos butelio atidarymo aseptinėmis sąlygomis Gadovist išlieka stabilus mažiausiai 8 valandas kambario temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Specialių laikymo sąlygų nėra.

Atidaryto sterilaus preparato specialios laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

1 buteliukas (II tipo stiklas) su kamščiu (chlorobutilelastomeras) ir gryno aliuminio su vidiniu ir išoriniu lako sluoksniu atlenkiamu dangteliu su 7,5 ml, 15 ml arba 30 ml injekcinio tirpalo.

1 infuzijos butelis (I tipo stiklas) su kamščiu (chlorobutilelastomeras) ir gryno aliuminio su vidiniu ir išoriniu lako sluoksniu atlenkiamu dangteliu su 65 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotės dydžiai:

1 ir 10 buteliukų

1 ir 10 butelių

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Prieš vartojimą turi būti apžiūrimas.

Gadovist negali būti vartojamas esant ryškiam spalvos pakitimui, esant nuosėdoms ar pažeistai tarai.

Gadovist turi būti ištraukiamas iš buteliuko į švirkštą tik prieš pat skyrimą. Kontrastinė medžiaga, nesunaudota vieno tyrimo metu, turi būti išmetama.

Papildomai tai yra taikoma 65 ml infuzijos butelio naudojimui:

Kontrastinė medžiaga turi būti skiriama su automatinio injektoriumi. Vamzdelis nuo injektoriaus link paciento (paciento vamzdelis) turi būti keičiamas po kiekvieno tyrimo.

Bet koks kontrastinės medžiagos kiekis likęs butelyje, jungiamuosiuose vamzdeliuose ir visose injektoriaus sistemos vienkartinėse dalyse turi būti išmetamas per 8 valandas. Taip pat turi būti griežtai laikomas bet kokių papildomų atitinkamos įrangos gamintojų instrukcijų.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

[Pildyti savo šalies kalba]

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO/PERREGISTRAVIMO DATA

Primojo registravimo data: [Pildyti savo šalies kalba]

Paskutinio perregistravimo data: 2005/01/24

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

[Pildyti savo šalies kalba]

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml yra 604,72 mg gadobutolio (atitinka 1,0 mmol gadobutolio, kuriame yra 157,25 mg gadolinio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Fizikinės-cheminės savybės:

Osmoliariškumas 37 °C temperatūroje: 1603 mOsm/kg H₂O

Klampumas 37 °C temperatūroje: 4,96 mPa·s

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Skaidrus, bespalvis arba šviesiai geltonas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

Kontrastinis sustiprinimas kranialinės ar spinalinės dalies magnetinio rezonanso tyrime (MRT).

Kontrastu sustiprintas kepenų ar inkstų MRT pacientams su įtariamais arba esamais židininiais pažeidimais, norint šiuos pažeidimus priskirti gerybiniais arba piktybiniais.

Kontrastu sustiprinta magnetinio rezonanso angiografija (KS-MRA).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gadovist gali skirti tik gydytojai, patyrę klinikinės MRT praktikos srityje.

- Bendra informacija

Reikalinga dozė skiriama į veną kaip bolusinė injekcija. Kontrastu sustiprintas MRT gali būti atliekamas iš karto po skyrimo (iš karto po injekcijos, priklausomai nuo pulsų sekų ir tyrimo protokolo).

Optimaliausias kontrastingumas KS-MRA yra stebimas arterinio pirmo pratekėjimo metu ir maždaug 15 minučių laikotarpyje po Gadovist injekcijos CNS tyrimuose (laikas priklauso nuo pažeidimo ar audinio tipo). Audinio sustiprinimas kontrastu dažniausiai trunka 45 minutes po Gadovist injekcijos.

Skenavimas T1 režimu yra labiausiai tinkamas kontrastu sustiprintiems tyrimams.

Jei įmanoma, kontrastinės medžiagos skyrimas turi būti atliekamas pacientui esant gulimoje padėtyje. Po skyrimo pacientas turi būti stebimas mažiausiai pusę valandos, kadangi iš patyrimo žinoma, kad dauguma nepageidaujamų poveikių atsiranda šio laikotarpio metu.

- Dozavimas
- Suaugę

CNS tyrimai:

Suaugusiems rekomenduojama dozė yra 0,1 mmol kilogramui kūno svorio (mmol/kg KS). Tai atitinka 1,0 M tirpalo 0,1 ml/kg KS.

Jei yra stiprus klinikinis įtarimas, kad pažeidimas išlieka, nepaisant MRT be pokyčių arba jei tikslesnė informacija gali įtakoti paciento gydymą, gali būti atliekama kita iki 0,2 mmol/kg KS injekcija per 30 minučių po pirmos injekcijos.

Kepenų ir inkstų KS-MRT:

Suaugusiems rekomenduojama dozė yra 0,1 mmol kilogramui kūno svorio (mmol/kg KS). Tai atitinka 1,0 M tirpalo 0,1 ml/kg KS.

KS-MRA:

Gaunant 1 regėjimo lauko (RL) vaizdą: Kūno svoriui iki 75 kg - 7,5 ml; 75 kg ir didesniai kūno svoriui - 10 ml (atitinka 0,1 - 0,15 mmol/kg KS).

Gaunant daugiau nei 1 regėjimo lauko (RL) vaizdą: Kūno svoriui iki 75 kg - 15 ml; 75 kg ir didesniai kūno svoriui - 20 ml (atitinka 0,2 - 0,3 mmol/kg KS).

- **Vaikai**

Gadovist nerekomenduojama vartoti populiacijoje iki 18 metų, nes nepakanka duomenų apie saugumą ir (ar) efektyvumą, kol nebus prieinami išsamesni duomenys.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Gadovist negali būti skiriamas pacientams su nekoreguota hipokalemija. Pacientams su sunkia širdies ir kraujagyslių liga Gadovist gali būti skiriamas tik po kruopštaus rizikos ir naudos santykio įvertinimo, kadangi kol kas nepakanka duomenų.

Gadovist turi būti atsargiai skiriamas pacientams

- su žinomu įgimtu ilgo QT sindromu arba kurių šeimoje yra įgimtas ilgo QT sindromas
- su anksčiau buvusiomis nustatytomis aritmijomis po vaistinių preparatų vartojimo, kurie prailgina širdies repoliarizaciją
- kurie vartoja vaistinius preparatus, prailginančius širdies repoliarizaciją, pvz., III klasės antiaritminiai vaistiniai preparatai (pvz., amiodaronas, sotalolis).

Kai kuriems pacientams negali būti atmetama galimybė, kad Gadovist gali sukelti torsades de pointes aritmijas (žr. 5.3 skyrių „Ikiklinikinių saugumo tyrimo duomenys“).

Kadangi kontrastinės medžiagos pašalinimas užtrunka pacientams su sunkiai sutrikusia inkstų funkcija, turi būti labai kruopščiai pasveriamas nauda prieš rizikas tokiais atvejais. Ypatingai sunkiais atvejais Gadovist iš organizmo pašalinti patariama ekstrakorporinės hemodializės pagalba. Norint pašalinti medžiagą iš organizmo turi būti atliekamos mažiausiai 3 dializės per 5 dienas po injekcijos.

Nebuvo stebimas nė vienas inkstų funkcijos nepakankamumo atvejis klinikinių tyrimų metu, kuriuose dalyvavo ribotas skaičius pacientų. Nepakanka duomenų norint atmesti toksinio poveikio inkstams arba inkstų funkcijos nepakankamumo pasunkėjimo galimybę.

Įprasti saugumo reikalavimai magnetinio rezonanso tyrimui, ypač dėl feromagnetinių medžiagų pašalinimo, taip pat taikomi naudojant Gadovist.

Padidėjusio jautrumo reakcijos, kaip yra stebėta su kitomis kontrastinėmis medžiagomis su gadoliniu, taip pat buvo stebimos po Gadovist skyrimo. Skubios medicininės pagalbos vaistiniai preparatai ir priemonės

(pvz., endotrachėjinis vamzdelis ir kvėpavimo aparatas) turi būti lengvai pasiekiamos, kad būtų galima nedelsiant sureaguoti.

Sprendimas skirti Gadovist pacientams su polinkiu alergijai turi būti atliekamas tik po kruopštaus rizikos-naudos santykio įvertinimo. Retais atvejais buvo stebimos vėlyvos anafilaksinės reakcijos (po valandų ar dienų).

Kaip ir su kitomis kontrastinėmis medžiagomis, sudėtyje turinčiomis gadolinio, reikalingas ypatingas atsargumas skiriant pacientams su žemu slenksčiu traukulių išsivystymui.

Gadovist švirkščiant į venas su mažu spindžiu yra nepageidaujamų poveikių, tokių kaip paraudimas ir patinimas, galimybė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika netirta.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie gadobutolio vartojimą nėštumo metu nėra. Kartotinių gadobutolio dozių gyvūnų tyrimuose tik patelei toksinės dozės (8 - 17 kartų didesnės nei diagnostinė dozė) sukėlė embriono vystymosi atsilikimą ir embriono žūtį, tačiau nebuvo teratogeniškos. Galimas vienkartinio skyrimo pavojus žmogui nežinomas.

Gadovist nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Gadovist išsiskyrimas su motinos pienu žmonėms nebuvo tirtas.

Gyvūnuose nedideli kiekiai gadobutolio patenka į pieną (mažiau nei 0,01% skirtos dozės). Žindymas turėtų būti nutraukiamas mažiausiai 24 valandoms po gadobutolio skyrimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos yra „retos ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)“ ar „nedažnos ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)“.

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

	Nepageidaujamos reakcijos iš klinikinių tyrimų duomenų (patyrimas su daugiau nei 2900 pacientų)		Papildomos nepageidaujamos reakcijos iš atskirų pranešimų po preparato patekimo į rinką
Organų sistemų klases MedDRAv.8.0	Nedažni ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)
Širdies sutrikimai			Širdies sustojimas, tachikardija

Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas. Galvos svaigimas, parestezijos, skonio jutimo sutrikimas	Parosmija	Sąmonės netekimas, traukuliai
Akių sutrikimai			Konjunktyvitas, akių vokų edema
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Dusulys	Kvėpavimo sustojimas, bronchospazmas, cianozė, orofaringinis tinimas, kosulys, čiaudėjimas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Vėmimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė, bėrimas	Veido edema, hiperhidrozė, niežėjimas, eritema
Kraujagyslių sutrikimai	Vazodilatacija	Hipotenzija	Kraujotakos kolapsas, paraudimas
Bendri sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Skausmas injekcijos vietoje Reakcija injekcijos vietoje		Karščio pjūtis, bendras negalavimas
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksinė reakcija	Anafilaksinis šokas

Papildoma saugumo informacija:

Trumpai trunkantis lengvas ar vidutinis šalčio, šilumos ar skausmo pojūtis injekcijos vietoje buvo nedažnai stebimas susijęs su venos pradūrimu ar kontrastinės medžiagos injekcija.

Įvykus Gadovist injekcijai aplink kraujagyslę gali būti sukeliamas audinių skausmas trunkantis iki kelių minučių.

Padidėjusio jautrumo reakcijos (pvz., dilgėlinė, bėrimas, vazodilatacija) buvo minimos nedažnai ir dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Retais atvejais gali atsirasti anafilaksinės reakcijos iki šoko. Retai buvo stebimos vėlyvos anafilaksinės reakcijos (po valandų-dienų) (žr. 4.4 skyrių). Pacientams su polinkiu alergijai padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia dažniau nei kitiems.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia tirta vienkartinė dozė per parą žmonėms yra 1,5 mmol gadobutolio/kg kūno svorio. Klinikinio vartojimo metu nebuvo stebėti jokie apsinuodijimo požymiai perdozavus.

Dėl galimo Gadovist poveikio širdies repoliarizacijai esant perdozavimui yra įmanomi širdies ritmo sutrikimai. Kaip atsargumo priemonės rekomenduojama širdies ir kraujagyslių sistemos stebėjimas (įskaitant EKG) ir inkstų funkcijos kontrolė.

Perdozavimo atveju Gadovist gali būti pašalinamas iš organizmo ekstrakorporinės dializės pagalba.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

ATC kodas: V08C A09

Paramagnetinė kontrastinė medžiaga.

Sustiprinimas kontrastu yra sąlygojamas gadobutolio, ne joninio komplekso, sudaryto iš gadolinio(III) ir makrociklinio ligando dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekano-triacetinės rūgšties (butolio).

Esant klinikinėms dozėms gadobutolis sukelia protonų audinių vandenyje atsipalaidavimo laikų sutrumpėjimą. Esant 0,47 T (20 MHz), pH 7 ir 40°C temperatūrai paramagnetinis poveikis (atsipalaidavimas), kaip nustatyta sukinio-tinklelio atsipalaidavimo laikas (T1) yra apie 3,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹ ir sukinio-sukinio atsipalaidavimo laikas (T2) yra apie 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Ribose tarp 0,47 ir 2,0 teslų atsipalaidavimas tik labai nedaug priklauso nuo magnetinio lauko stiprumo.

Gadobutolis nepraeina per nepažeistą kraujo-smegenų barjerą ir dėl to nesikaupia sveikame smegenų audinyje arba esant pažeidimams, kurių metu kraujo-smegenų barjeras nepažeidžiamas. Esant didelėms vietinėms gadobutolio koncentracijoms audinyje T2 poveikis sąlygoja signalo intensyvumo susilpnėjimą.

Centriniame III fazės kepenų tyrime atliekant kombinuotą prieš- ir pokontrastinį MRT Gadovist gavusiems pacientams pažeidimo nustatymo ir įtariamų piktybinių kepenų pažeidimų klasifikacijos vidutinis jautrumas buvo 79% ir specifiškumas 81% (pacientais paremta analizė).

Centriniame III fazės inkstų tyrime piktybinių ir gerybinių inkstų pažeidimų klasifikacijos vidutinis jautrumas buvo 91% (pacientais paremta analizė) ir 85% (pažeidimais paremta analizė). Vidutinis specifiškumas pacientais paremtoje analizėje buvo 52% ir pažeidimais paremtoje analizėje - 82%.

Jautrumo padidėjimas nuo prieškontrastinio iki kombinuoto prieš- ir pokontrastinio MRT pacientams, gavusiems Gadovist, buvo 33% kepenų tyrime (pacientais paremta analizė) ir 18% inkstų tyrime (pacientais paremta analizė ir pažeidimais paremta analizė). Jautrumo padidėjimas nuo prieškontrastinio iki kombinuoto prieš- ir pokontrastinio MRT pacientams, gavusiems Gadovist, buvo 9% kepenų tyrime (pacientais paremta analizė) ir 18% inkstų tyrime (pacientais paremta analizė ir pažeidimais paremta analizė).

Visi rezultatai yra vidutiniai rezultatai gauti akluose tyrimuose.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po skyrimo į veną gadobutolis yra greitai paskirstomas ekstraląsteliniame tarpe. Surišimas su plazmos baltymais yra nežymus.

Gadobutolio farmakokinetika žmonėse yra dozei proporcinga. Iki 0,4 mmol gadobutolio/kg kūno svorio po ankstyvos pasiskirstymo fazės kiekis plazmoje mažėja, vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas yra 1,8 valandos (1,3 - 2,1 valandos), identišškai inkstų eliminacijos greičiui. Esant 0,1 mmol gadobutolio/kg KS dozei vidutiniškai plazmoje buvo nustatyta 0,59 mmol gadobutolio/l praėjus 2 minutėms po injekcijos ir 0,3 mmol gadobutolio/l praėjus 60 minučių po injekcijos. Per dvi valandas daugiau nei 50% ir per 12 valandų daugiau nei 90% (arba 92%) skirtos dozės buvo pašalinta su šlapimu. Esant 0,1 mmol gadobutolio/kg KS dozei vidutiniškai 100,3 ± 2,6% dozės buvo išskirta per 72 valandas po skyrimo. Sveikiems asmenims gadobutolio inkstų klirensas yra 1,1 - 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ ir tai yra palyginama su inulino inkstų klirensu, kas rodo, kad gadobutolis daugiausia yra eliminuojamas glomerulų filtracijos dėka. Mažiau nei 0,1% dozės yra išskiriama su išmatomis. Plazmoje ir šlapime neaptikta jokių metabolitų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio ir genotoksinio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Kartotinės dozės toksinio poveikio reprodukcinei sistemai tyrimuose sukėlė embriono vystymosi atsilikimą žiurkėms ir embriono žūties padažnėjimą beždžionėms bei triušiams tik esant patelei toksiinėms dozėms (8 - 17 kartų didesnėms už diagnostinę dozę). Nėra žinoma ar šie poveikiai taip pat gali būti sukeliami skiriant vienkartinai.

Poveikiai širdies ir kraujagyslių sistemai, stebėti gyvūnams (šunims) esant kiekiams, atitinkamai panašiams (0,25 mmol/kg) ir didesniems (1,25 mmol/kg) nei maksimalus klinikinis kiekis, buvo nuo dozės priklausomas laikinas kraujospūdžio padidėjimas (5% ir 10%, daugiau nei kontrolė su fiziologiniu tirpalu) ir miokardo kontraktiliškumas (5% ir 16%, daugiau nei kontrolė su fiziologiniu tirpalu).

Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai farmakologiniai tyrimai taip pat ir klinikiniai I fazės tyrimai parodė Gadovist galimybę blokuoti širdies kalio kanalus ir paveikti širdies repoliarizaciją, skiriant 3 - 8 kartus didesnes dozes nei įprastai skiriamos pacientams. Dėl to galimybė, kad Gadovist sukels torsades de pointes aritmijas kai kuriems pacientams, negali būti atmetama.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kalkobutolio natrio

Trometamolis

Vandenilio chlorido rūgštis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Vaistinių preparatų supakuotų pardavimui tinkamumo laikas:

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Specialių laikymo sąlygų nėra.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Vienas 10 ml užpildytas švirkštas (I tipo stiklas su stūmoklio kamščiu (cholorobutilelastomeras) ir galiuko dangteliu (cholorobutilelastomeras) su 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injekcinio tirpalo.

Vienas 17 ml užpildytas švirkštas (I tipo stiklas su stūmoklio kamščiu (cholorobutilelastomeras) ir galiuko dangteliu (cholorobutilelastomeras) su 15 ml injekcinio tirpalo.

Vienas 20 ml užpildytas švirkštas (I tipo stiklas su stūmoklio kamščiu (cholorobutilelastomeras) ir galiuko dangteliu (cholorobutilelastomeras) su 20 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotės dydžiai:

1 ir 5 užpildyti švirkštai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Prieš vartojimą turi būti apžiūrimas.

Gadovist negali būti vartojamas esant ryškiam spalvos pakitimui, esant nuosėdoms ar pažeistai tarai.

Gadovist turi būti paruošiamas tik prieš pat skyrimą. Gadovist, nesunaudotas vieno tyrimo metu, turi būti išmetamas.

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

[Pildyti savo šalies kalba]

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO/PERREGISTRAVIMO DATA

Primojo registravimo data: [Pildyti savo šalies kalba]

Paskutinio perregistravimo data: 2005/01/24

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM/mm}

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė / Išorinė pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas
Gadobutrolis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 ml yra 604,72 mg gadobutrolio (atitinka 1,0 mmol gadobutrolio, kuriame yra 157,25 mg gadolinio).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: Natrio kalkobutrolis, trometolis, hidrochloridinė rūgštis, injekcinis vanduo.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

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. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną
Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki (mm/MMMM)

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

Po pirmo atidarymo iš karto suvartoti per 24 val. (laikant 2 - 8 °C).

[65 ml:]

Po pirmo atidarymo iš karto suvartoti per 24 val. (laikant 2 - 8 °C) arba per 8 val. (laikant kamb. temp.)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)

11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Pildyti savo šalies kalba]

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs (numeris)

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Pildyti savo šalies kalba]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė / Išorinė pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekciniam tirpalui užpildytuose švirkštuose
Gadobutrolis

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 ml yra 604,72 mg gadobutolio (atitinka 1,0 mmol gadobutolio, kuriame yra 157,25 mg gadolinio).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: Natrio kalkobutrolis, trometolis, hidrochloridinė rūgštis, injekcinis vanduo.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas užpildytuose švirkštuose

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. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į veną

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki (mm/MMMM)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINIO PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)****11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Pildyti savo šalies kalba]

12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija (numeris)

14. ĮSIGIJIMO TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[Pildyti savo šalies kalba]

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

7,5 ml buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas

Gadobutrolis

Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

Po pirmo atidarymo iš karto suvartoti per 24 val. (laikyti 2 - 8 °C).

4. SERIJOS NUMERIS

Lot (numeris)

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

7,5 ml

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Užpildyti švirkštai (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Gadovist 1,0 mmol/ml injekciniam tirpalui užpildytuose švirkštuose

Gadobutrolis

Vartoti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP (mm/MMMM)

4. SERIJOS NUMERIS

Lot (numeris)

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. KITA

INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas

Gadobutrolis

Prieš Jums skiriant šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją ar asmenį, skiriantį Jums Gadovist (radiologą) arba ligoninės/MRT centro personalą.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba radiologui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra GADOVIST ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prie skiriant GADOVIST
3. Kaip vartoti GADOVIST
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GADOVIST
6. Kita informacija

1. KAS YRA GADOVIST IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Gadovist yra kontrastinė medžiaga skirta smegenų, stuburo, kraujagyslių, kepenų ir inkstų magnetinio rezonanso tyrimui (MRT).

MRT yra medicininio diagnostinio vaizdo gavimo metodas, kuris naudojami vandens molekulių elgesiu normaliuose ir nenormaliuose audiniuose. Tai yra atliekama magnetų ir radijo bangų kompleksine sistema. Kompiuteriai registruoja aktyvumą ir paverčia tai į vaizdus.

Preparatas yra tiekiamas kaip injekcinis tirpalas į veną. Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

2. KAS ŽINOTINA PRIE VARTOJANT GADOVIST

GADOVIST vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** (padidėjęs jautrumas) gadobutrol arba bet kuriai Gadovist pagalbinei medžiagai (žr. „Gadovist sudėtyje yra“).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- jeigu Jums yra ar yra buvusi alergija (pvz. šienligė, dilgėlinė) arba astma
- jeigu Jums yra buvusi reakcija į kontrastinę medžiagą,
- jeigu Jūsų inkstų funkcija ryškiai sutrikusi,
- jeigu sergate sunkia širdies ir kraujagyslių liga,
- jeigu Jums yra maži kalio kiekiai,
- jeigu Jums arba kam nors iš Jūsų šeimos yra buvę problemų su širdies elektriniu ritmu (ilgas QT sindromas),
- jeigu Jums yra buvę širdies ritmo ar dažnio pakitimų po vaistų vartojimo,
- jeigu Jums yra traukulių dėl smegenų ar kitų nervų sistemos ligų.

Prieš gaunant Gadovist, pasakykite gydytojui, jei turite bet kurią iš šių būklių. Jūsų gydytojas nuspręs, ar numatytas tyrimas yra įmanomas, ar ne.

- Po Gadovist vartojimo gali atsirasti į alergiją panašios reakcijos. Galimos sunkios reakcijos. Buvo stebimos vėlyvos reakcijos (po valandų ar dienų) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

- Pasakykite savo gydytojui, jei turite širdies stimuliatorių arba jei Jūsų organizme yra bet koks implantas ar spaustukai, turintys geležies.
- Jeigu Jūs esate jaunesnis nei 18 metų amžiaus, Gadovist vartojimas yra nerekomenduojamas.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui. Tai ypatingai taikoma: vaistams, kurie keičia širdies ritmą ar dažnį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia arba galite būti nėščia, kadangi Gadovist negali būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai yra absoliučiai būtina.

Jei esate žindote arba ketinate žindyti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Žindymas turi būti nutraukiamas mažiausiai 24 valandoms po Gadovist skyrimo.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines GADOVISTmedžiagas

Šiame vaistiniame preparate yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje (remiantis vidutiniu kiekiu, skiriamu 70 kg asmeniui), t.y. šis preparatas yra laikomas "be natrio".

3. KAIP VARTOTI GADOVIST

Gadovist švirkščia gydytojas per mažą adatą į veną. Gadovist bus skiriamas iš karto prieš MRT tyrimą. Po injekcijos Jūs būsite stebimas mažiausiai 30 minučių.

Tiksli Gadovist dozė, tinkama Jums, priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir nuo tyrimo srities.

Paprastai užtenka vienos 0,1 mililitro Gadovist kilogramui kūno svoriui injekcijos (tai reiškia asmeniui, sveriančiam 70 kg dozė bus 7 mililitrai). Daugiausia gali būti iš viso skiriama 0,3 mililitrai Gadovist kilogramui kūno svorio.

Išsamesnė informacija dėl Gadovist skyrimo ir paruošimo yra pateikta šio lapelio pabaigoje.

Pavartojus per didelę GADOVIST dozę:

Perdozavimas mažai tikėtinas. Jei taip atsitiks, gydytojas gydys bet kokius atsiradusius simptomus. Kai kuriais atvejais jis tikrins ar Jūsų širdies ir inkstų veikla nesutriko.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Gadovist kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Žemiau mes pateikiame šalutinius poveikius pagal tai, kaip dažnai jie pasitaiko, pagal šias kategorijas:

Nedažni: jie gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 1000 ir mažiau nei 1 iš 100 pacientų.

Reti: jie gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10000 ir mažiau nei 1 iš 1000 pacientų.

Šalutiniai poveikiai, kurie buvo stebėti klinikiniuose tyrimuose, prieš patvirtinant Gadovist:

Nedažni	Reti
Galvos skausmas	Uoslės jutimo sutrikimai
Galvos svaigimas	Kvėpavimo sutrikimai
Tirpimas ir dilgčiojimas	Vėmimas
Skonio jutimo sutrikimai	Dilgėlinė
Pykinimas	Odos bėrimas
Kraujagyslių prasipletimas	Žemas kraujospūdis
Skausmas injekcijos vietoje	I alergiją panašios reakcijos
Reakcija injekcijos vietoje	

Trumpai trunkantis lengvas ar vidutinis šalčio, šilumos ar skausmo pojūtis injekcijos vietoje buvo nedažnai stebimas Gadovist injekcijos metu ar po jos..

Gadovist gali sukelti vietinį skausmą, trunkantį kelias minutes, jei yra sušvirkščiamas šalia venos.

Kiti šalutiniai poveikiai, kurie buvo stebėti po Gadovist registravimo:

Reti
Širdies sustojimas, dažnas širdies ritmas
Sąmonės netekimas, traukuliai
Konjunktyvitas, akių vokų patinimas (edema)
Kvėpavimo sutrikimai (bronchospazmas, ryklės tinimas), kvėpavimo sustojimas, lūpų mėlynnavimas, kosulys, čiaudulys
Veido tinimas (edema), padidėjęs prakaitavimas, niežėjimas, odos paraudimas
Alpimas, paraudimas
Karščio pjūtis, bendras blogos savijautos pojūtis
Sunki alerginė reakcija (šokas)

Kaip ir su kitomis gadolinio turinčiomis kontrastinėmis medžiagomis retais atvejais gali atsirasti **alerginio pobūdžio reakcijos** (padidėjusio jautrumo reakcijos ir anafilaksija), įskaitant sunkias reakcijas (šokas), kurioms gali reikėti skubios medicininės intervencijos. Lengvas veido, lūpų, liežuvio ar ryklės tinimas, kosulys, niežėjimas, sloga, čiaudėjimas ir dilgėlinė gali būti pirmieji prasidėjusios sunkios reakcijos požymiai.

Nedelsdami pasakykite MRT skyriaus personalui, jei patiriate bet kurį iš šių požymių arba turite kvėpavimo sunkumų.

Retais atvejais buvo stebimos vėlyvos alerginio pobūdžio reakcijos, atsirandančios po kelių valandų ar dienų po Gadovist skyrimo. Jei Jums tai atsitinka, pasakykite savo gydytojui ar radiologui.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba radiologui.

5. KAIP LAIKYTI GADOVIST

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Gadovist vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

GADOVIST sudėtyje yra

- Veiklioji medžiaga yra gadobutolis, 604,72 mg atitinka 1 mmol/ml
- Pagalbinės medžiagos yra natrio kalkobutolis, trometamolis, hidrochloridinė rūgštis ir injekcinis vanduo.

1 buteliuke su 7,5 ml tirpalo yra 4,535 mg gadobutolio.

1 buteliuke su 15 ml tirpalo yra 9,070 mg gadobutolio.

1 buteliuke su 30 ml tirpalo yra 18,141 mg gadobutolio.

1 infuzijos butelyje su 65 ml tirpalo yra 39,307 mg gadobutolio.

Kaip atrodo GADOVIST ir jo pakuotės turinys

Gadovist yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Pakuotėse yra:

1 ar 10 injekcijos buteliukų su 7,5 ml, 15 ml arba 30 ml injekcinio tirpalo

1 ar 10 infuzijos butelių su 65 ml injekcinio tirpalo (100 ml infuzijos butelyje)

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registravimo liudijimo turėtojas ir Gamintojas

Registravimo liudijimo turėtojas:

[Pildyti savo šalies kalba]

Gamintojas:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlin, Vokietija

Telefonas: +49 30 468-1111

Šis vaistinis preparatas yra registruotas EEA šalyse narėse šiais pavadinimais:

Austrija	Gadovist
Belgija	Gadovist
Danija	Gadovist

Suomija	Gadovist
Prancūzija	Gadovist
Vokietija	Gadovist
Graikija	Gadovist
Airija	Gadovist
Italija	Gadovist
Liuksemburgas	Gadovist
Olandija	Gadovist
Norvegija	Gadovist
Portugalija	Gadovist
Ispanija	Gadovist
Svedija	Gadovist
Jungtinė Karalystė	Gadovist

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {mm/MMMM} [Pildyti savo šalies kalba]

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- **Prieš injekciją**

Šis vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Prieš vartojimą turi būti apžiūrimas.

Gadovist negali būti vartojamas esant ryškiam spalvos pakitimui, esant nuosėdoms ar pažeistai tarai.

- **Naudojimas**

Buteliukai

Gadovist turi būti ištraukiamas iš buteliuko į švirkštą tik prieš pat skyrimą. Kontrastinė medžiaga, nesunaudota vieno tyrimo metu, turi būti išmetama.

Didelio tūrio talpyklės

Papildomai tai yra taikoma 65 ml infuzijos butelio naudojimui:

Kontrastinė medžiaga turi būti skiriama su automatinio inektoriumi. Vamzdelis nuo injektoriaus link paciento (paciento vamzdelis) turi būti keičiamas po kiekvieno tyrimo.

Bet koks kontrastinės medžiagos kiekis likęs butelyje, jungiamuosiuose vamzdeliuose ir visose injektoriaus sistemos vienkartinėse dalyse turi būti išmetamas per 8 valandas. Taip pat turi būti griežtai laikomas bet kokių papildomų atitinkamos įrangos gamintojų instrukcijų.

Bet koks kiekis tirpalo, nesunaudoto vieno tyrimo metu, turi būti išmetamas vadovaujantis vietiniais reikalavimais.

Išsamesnė informacija dėl Gadovist vartojimo yra pateikta šio lapelio pabaigoje.

INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

Gadovist 1,0 mmol/ml injekcinis tirpalas

Gadobutrolis

Prieš Jums skiriant šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją ar asmenį, skiriantį Jums Gadovist (radiologą) arba ligoninės/MRT centro personalą.
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba radiologui.

Lapelio turinys:

1. Kas yra GADOVIST ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prie skiriant GADOVIST
3. Kaip vartoti GADOVIST
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti GADOVIST
6. Kita informacija

1. KAS YRA GADOVIST IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Gadovist yra kontrastinė medžiaga skirta smegenų, stuburo, kraujagyslių, kepenų ir inkstų magnetinio rezonanso tyrimui (MRT).

MRT yra medicininio diagnostinio vaizdo gavimo metodas, kuris naudojami vandens molekulių elgesiu normaliuose ir nenormaliuose audiniuose. Tai yra atliekama magnetų ir radijo bangų kompleksine sistema. Kompiuteriai registruoja aktyvumą ir paverčia tai į vaizdus.

Preparatas yra tiekiamas kaip injekcinis tirpalas į veną. Šis vaistinis preparatas vartojamas tik diagnostikai.

2. KAS ŽINOTINA PRIE VARTOJANT GADOVIST

GADOVIST vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** (padidėjęs jautrumas) gadobutrol arba bet kuriai Gadovist pagalbinei medžiagai (žr. „Gadovist sudėtyje yra“).

Specialių atsargumo priemonių reikia:

- jeigu Jums yra ar yra buvusi alergija (pvz. šienligė, dilgėlinė) arba astma
- jeigu Jums yra buvusi reakcija į kontrastinę medžiagą,
- jeigu Jūsų inkstų funkcija ryškiai sutrikusi,
- jeigu sergate sunkia širdies ir kraujagyslių liga,
- jeigu Jums yra maži kalio kiekiai,
- jeigu Jums arba kam nors iš Jūsų šeimos yra buvę problemų su širdies elektriniu ritmu (ilgas QT sindromas),
- jeigu Jums yra buvę širdies ritmo ar dažnio pakitimų po vaistų vartojimo,
- jeigu Jums yra traukulių dėl smegenų ar kitų nervų sistemos ligų.

Prieš gaunant Gadovist, pasakykite gydytojui, jei turite bet kurią iš šių būklių. Jūsų gydytojas nuspręs, ar numatytas tyrimas yra įmanomas, ar ne.

- Po Gadovist vartojimo gali atsirasti į alergiją panašios reakcijos. Galimos sunkios reakcijos. Buvo stebimos vėlyvos reakcijos (po valandų ar dienų) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

- Pasakykite savo gydytojui, jei turite širdies stimuliatorių arba jei Jūsų organizme yra bet koks implantas ar spaustukai, turintys geležies.
- Jeigu Jūs esate jaunesnis nei 18 metų amžiaus, Gadovist vartojimas yra nerekomenduojamas.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui. Tai ypatingai taikoma: vaistams, kurie keičia širdies ritmą ar dažnį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia arba galite būti nėščia, kadangi Gadovist negali būti vartojamas nėštumo metu, nebent tai yra absoliučiai būtina.

Jei esate žindote arba ketinate žindyti, pasakykite apie tai savo gydytojui. Žindymas turi būti nutraukiamas mažiausiai 24 valandoms po Gadovist skyrimo.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines GADOVISTmedžiagas

Šiame vaistiniame preparate yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg) vienoje dozėje (remiantis vidutiniu kiekiu, skiriamu 70 kg asmeniui), t.y. šis preparatas yra laikomas "be natrio".

3. KAIP VARTOTI GADOVIST

Gadovist švirkščia gydytojas per mažą adatą į veną. Gadovist bus skiriamas iš karto prieš MRT tyrimą. Po injekcijos Jūs būsite stebimas mažiausiai 30 minučių.

Tiksli Gadovist dozė, tinkama Jums, priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir nuo tyrimo srities.

Paprastai užtenka vienos 0,1 mililitro Gadovist kilogramui kūno svoriui injekcijos (tai reiškia asmeniui, sveriančiam 70 kg dozė bus 7 mililitrai). Daugiausia gali būti iš viso skiriama 0,3 mililitrai Gadovist kilogramui kūno svorio.

Išsamesnė informacija dėl Gadovist skyrimo ir paruošimo yra pateikta šio lapelio pabaigoje.

Pavartojus per didelę GADOVIST dozę:

Perdozavimas mažai tikėtinas. Jei taip atsitiks, gydytojas gydys bet kokius atsiradusius simptomus. Kai kuriais atvejais jis tikrins ar Jūsų širdies ir inkstų veikla nesutriko.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Gadovist kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Žemiau mes pateikiame šalutinius poveikius pagal tai, kaip dažnai jie pasitaiko, pagal šias kategorijas:

Nedažni: jie gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 1000 ir mažiau nei 1 iš 100 pacientų.

Reti: jie gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10000 ir mažiau nei 1 iš 1000 pacientų.

Šalutiniai poveikiai, kurie buvo stebėti klinikiniuose tyrimuose, prieš patvirtinant Gadovist:

Nedažni	Reti
Galvos skausmas	Uoslės jutimo sutrikimai
Galvos svaigimas	Kvėpavimo sutrikimai
Tirpimas ir dilgčiojimas	Vėmimas
Skonio jutimo sutrikimai	Dilgėlinė
Pykinimas	Odos bėrimas
Kraujagyslių prasipletimas	Žemas kraujospūdis
Skausmas injekcijos vietoje	I alergiją panašios reakcijos
Reakcija injekcijos vietoje	

Trumpai trunkantis lengvas ar vidutinis šalčio, šilumos ar skausmo pojūtis injekcijos vietoje buvo nedažnai stebimas Gadovist injekcijos metu ar po jos..

Gadovist gali sukelti vietinį skausmą, trunkantį kelias minutes, jei yra sušvirkščiamas šalia venos.

Kiti šalutiniai poveikiai, kurie buvo stebėti po Gadovist registravimo:

Reti
Širdies sustojimas, dažnas širdies ritmas
Sąmonės netekimas, traukuliai
Konjunktyvitas, akių vokų patinimas (edema)
Kvėpavimo sutrikimai (bronchospazmas, ryklės tinimas), kvėpavimo sustojimas, lūpų mėlynnavimas, kosulys, čiaudulys
Veido tinimas (edema), padidėjęs prakaitavimas, niežėjimas, odos paraudimas
Alpimas, paraudimas
Karščio pjūtis, bendras blogos savijautos pojūtis
Sunki alerginė reakcija (šokas)

Kaip ir su kitomis gadolinio turinčiomis kontrastinėmis medžiagomis retais atvejais gali atsirasti **alerginio pobūdžio reakcijos** (padidėjusio jautrumo reakcijos ir anafilaksija), įskaitant sunkias reakcijas (šokas), kurioms gali reikėti skubios medicininės intervencijos. Lengvas veido, lūpų, liežuvio ar ryklės tinimas, kosulys, niežėjimas, sloga, čiaudėjimas ir dilgėlinė gali būti pirmieji prasidėjusios sunkios reakcijos požymiai.

Nedelsdami pasakykite MRT skyriaus personalui, jei patiriate bet kurį iš šių požymių arba turite kvėpavimo sunkumų.

Retais atvejais buvo stebimos vėlyvos alerginio pobūdžio reakcijos, atsirandančios po kelių valandų ar dienų po Gadovist skyrimo. Jei Jums tai atsitinka, pasakykite savo gydytojui ar radiologui.

Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepamínėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba radiologui.

5. KAIP LAIKYTI GADOVIST

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Gadovist vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės to mėnesio dienos.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

GADOVIST sudėtyje yra

- Veiklioji medžiaga yra gadobutolis, 604,72 mg atitinka 1 mmol/ml
- Pagalbinės medžiagos yra natrio kalkobutolis, trometamolis, hidrochloridinė rūgštis ir injekcinis vanduo.

1 užpildytame švirkšte su 5,0 ml tirpalo yra 3,023 mg gadobutolio.

1 užpildytame švirkšte su 7,5 ml tirpalo yra 4,535 mg gadobutolio.

1 užpildytame švirkšte su 10 ml tirpalo yra 6,047 mg gadobutolio.

1 užpildytame švirkšte su 15 ml tirpalo yra 9,070 mg gadobutolio.

1 užpildytame švirkšte su 20 ml tirpalo yra 12,094 mg gadobutolio.

Kaip atrodo GADOVIST ir jo pakuotės turinys

Gadovist yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Pakuotėse yra:

1 ar 5 užpildyti švirkštai su 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injekcinio tirpalo (10 ml užpildytame švirkšte)

1 ar 5 užpildyti švirkštai su 15 ml injekcinio tirpalo (17 ml užpildytame švirkšte)

1 ar 5 užpildyti švirkštai su 20 ml injekcinio tirpalo

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registravimo liudijimo turėtojas ir Gamintojas

Registravimo liudijimo turėtojas:

[Pildyti savo šalies kalba]

Gamintojas:

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

Šis vaistinis preparatas yra registruotas EEA šalyse narėse šiais pavadinimais:

Austrija	Gadovist
Belgija	Gadovist

Danija	Gadovist
Suomija	Gadovist
Prancūzija	Gadovist
Vokietija	Gadovist
Graikija	Gadovist
Airija	Gadovist
Italija	Gadovist
Liuksemburgas	Gadovist
Olandija	Gadovist
Norvegija	Gadovist
Portugalija	Gadovist
Ispanija	Gadovist
Svedija	Gadovist
Jungtinė Karalystė	Gadovist

Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas {mm/MMMM} [Pildyti savo šalies kalba]

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

- **Prieš injekciją**

Šis vaistinis preparatas yra skaidrus, bespalvis ar šviesiai geltonas tirpalas. Prieš vartojimą turi būti apžiūrimas.

Gadovist negali būti vartojamas esant ryškiam spalvos pakitimui, esant nuosėdoms ar pažeistai tarai.

- **Naudojimas**

Gadovist turi būti paruošiamas iš karto prieš naudojimą. Gadovist, nesunaudota vieno tyrimo metu, turi būti išmetama.

Bet koks kiekis tirpalo, nesunaudoto vieno tyrimo metu, turi būti išmetamas vadovaujantis vietiniais reikalavimais.

Išsamesnė informacija dėl Gadovist vartojimo yra pateikta šio lapelio pabaigoje.