

I PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMU, ZĀĻU STIPRUMA, LIETOŠANAS VEIDA UN
REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ĪPAŠNIEKU SARAĶSTS DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības ipašnieks</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
DE - Vācija	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injekcijas šķīdums	Intravenozai lietošanai
DE - Vācija	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injekcijas šķīdums pilnšļircē	Intravenozai lietošanai
ES - Spānija	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injekcijas šķīdums	Intravenozai lietošanai
ES - Spānija	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injekcijas šķīdums pilnšļircē	Intravenozai lietošanai

II PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

GADOBUTROL ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS

1. Ievads un pamatinformācija

Gadograf satur gadobutrolu, neitrālu makrociklisku gadolīnija kompleksu ar kontrastu pastiprinošām īpašībām, ko izmanto magnētiskās rezonanses attēlveidošanā (*MRI*). *MRI* ir plaši izmantota metode, ko lieto, lai izvērtētu un atklātu aknu difūzas saslimšanas, kā arī klasificētu aknu perēkļveida slimības. Gd kontrastvielas nereti tiek ievadītas, lai veiktu aknu dinamisko *MRI*, izmantojot kontrastvielu, un šie preparāti var veicināt aknu perēkļveida slimību atklāšanu un arī klasificēšanu.

MRI metode, īpaši izmantojot kontrastvielas, kas ļauj izvērtēt orgāna perfūzijas apjomu, kļūst arvien nozīmīgāka nieru patoloģiju gadījumos. *Gadograf* vienmomenta injekcija ļauj, veicot *MRI*, iegūt būtisku informāciju par orgāna un tā bojājumu palielinātu vai samazinātu perfūziju, palīdzot izšķirt patoloģiskus procesus, kā arī gūt priekšstatu par nieru masu un definēt nieru neoplazmu stadiju.

Gadograf sastāv no nespecifiskiem ekstracelulāriem gadolīnija helātiem ar zemu molekulmasu. Preparāts ir pieejams kā 1,0 mmol gadolīnija/ml, kura osmolaritāte ir 1603 mosmol/kg H₂O 37°C. *Gadograf* bija pirmā paramagnētiskā kontrastviela, kas tika izstrādāta kā 1,0 molāra šķīdums, ļaujot ievadīt lielākas devas ar mazāku kontrastvielas daudzumu.

Gadograf 1,0 mmol/ml (SNN gadobutrols) tika apstiprināts „**Kontrasta palielināšanai kraniālās un muguras magnētiskās rezonanses attēlveidošanā**” (*MRI*) Vācijā 2000. gada janvārī un vēlāk 2001. gada jūlijā Spānijā savstarpējās atzīšanas procedūras ceļā. Etiķetes papildinājums indikācijai „**Palielinātu kontrastu magnētiskās rezonanses angiogrāfijā**” (*CE-MRA*) sekoja 2003. gada novembrī.

2. Pārskatīšanas procedūra

2005. gada jūnijā tika sāкта savstarpējās atzīšanas (*SA*) procedūra ar Vāciju kā atsauces dalībvalsti, lai veiktu II tipa izmaiņas, pievienojot indikāciju „**Citu ķermeņa daļu, tas ir, aknu un nieru, MR izmeklējumi, izmantojot kontrastvielas**”, kā arī norādītu ieteicamās devas un preparāta ievadīšanas veidu: „**Citu ķermeņa daļu CE-MRI: Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,1 mmol uz kilogramu ķermeņa masas (mmol/kg *KM*). Tas atbilst 0,1 ml/kg *KM* 1,0 M šķīduma**”.

Savstarpējās atzīšanas procedūra tika pabeigta 221. dienā, tas ir, 2006. gada 9. maijā, kad tika apstiprināta ierosinātā indikācija, bet 5.1. punktā iekļauti aknu un nieru attēlveidošanas pētījumu rezultāti.

Pēc apstiprināšanas Spānija izvirzīja nozīmīgu iebildumu pret indikācijas formulējumu, jo uzskatīja, ka apstiprinātā indikācija neatspoguļo ne to, kādi tieši cilvēki tika pētīti divos šīs izmaiņas dēļ iesniegtajos pamatpētījumos, nedz arī klīnisko kontekstu, kurā *Gadograf* izrādījās diagnostiski tikpat precīzs kā salīdzināšanai izmantotais preparāts.

Pēc procedūras beigām Spānijas Zāļu un veselību veicinošu produktu aģentūra saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 36. panta 1. punktu uzsāka pārskatīšanas procedūru.

Pārbaudījusi šīs pārskatīšanas procedūras pamatojumu, *CHMP* 2006. gada maijā plenārsēdē lūdza reģistrācijas atļaujas īpašnieku pievērsties sabiedrības veselības dēļ izvirzītajam būtiskajam iebildumam un pieņēma jautājumu sarakstu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam tika uzdots atbildēt uz šādiem jautājumiem:

- 1) Spēkā esošā indikācija neatspoguļo ne to, kādi pacienti piedalījās divos pamatpētījumos, kas tika iesniegti, lai panāktu grozījumus *Gadograf* zāļu aprakstos, nedz arī klīnisko kontekstu, kurā *Gadograf* izrādījās diagnostiski tikpat precīzs kā salīdzināšanai izmantotais preparāts. Tā kā abos pamatpētījumos tika iekļauti vienīgi pacienti, kuru stāvoklis radīja nopietnas aizdomas par aknu vai nieru perēkļveida slimībām, vai arī tādi, par kuru slimībām liecināja citos diagnostiskos izmeklējumos vai arī histopatoloģiskās pārbaudēs iegūti pierādījumi, apstiprinātajai indikācijai ir jāatbilst pētījuma grupai, nevis jāattiecas uz katru pacientu, kam tiek veikta aknu vai nieru *MRI*, izmantojot kontrastvielu. Vēl vairāk, indikācijas formulējumam ir jāatspoguļo arī klīniskais konteksts, kurā *Gadograf* izrādījās diagnostiski tikpat precīzs kā salīdzināšanai izmantotais

preparāts, tas ir, izmantojot pirms un pēc kontrastvielas ievadīšanas iegūtus pacienta MRI attēlus, var precīzi lokalizēt vismaz vienu ļaundabīgu aknu vai nieru bojājumu.

“Magnētiskās rezonanses attēlveidošana (MRI), izmantojot kontrastvielas, lai precīzi lokalizētu ļaundabīgus aknu un nieru bojājumus pacientiem, kuru stāvoklis rada nopietnas aizdomas par aknu vai nieru perēkļveida bojājumiem, kā arī pacientiem, par kuru slimību liecina citos diagnostiskos izmeklējumos vai arī histopatoloģiskās pārbaudēs iegūti pierādījumi.”

- 2) Pieprasīto indikāciju nav iespējams apstiprināt pediatriem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, jo iesniegtajos pamatpētījumos nav datu par *Gadograf* efektivitāti un nekaitīgumu, ja MRI izmeklēšanai tiek pakļauts pacients, kas ir jaunāks par 18 gadiem. Reģistrācijas apliecības īpašniekam 4.2. punktā ir jāiekļauj šāds teikums:

“Gadograf nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.”

- 3) Reģistrācijas apliecības īpašniekam saskaņā ar punktiem, kas jāņem vērā, izvērtējot diagnostikas līdzekļus (CPMP/EWP/1119/98), jāsniedz informācija par to, kāda ir šo zāļu klīniskā lietderība konkrētajā indikācijā (tieši vai netieši). Lai diagnostikas līdzeklis tiktu apstiprināts, testam iecerētajā klīniskajā kontekstā jāpierāda, ka šis līdzeklis būtiski ietekmēs diagnostiku, ja vien šādu ietekmi nav iespējams pierādīt netieši vai arī vēsturiski. Trūkst nepārprotamu pierādījumu, ka precīza diagnostiska informācija ir ieguvums pats par sevi, tādēļ reģistrācijas apliecības pieteikumā informācijas klīniskā lietderība ir jāpierāda, šo aspektu tieši izvērtējot iesniegtajos klīniskajos pētījumos vai arī izmantojot publicētos zinātniskos faktus.

3. Pārrunas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atbildes uz *CHMP* jautājumiem iesniedza 2006. gada 29. septembrī. Atbildot uz pirmo jautājumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka pamatpētījumos izmantotā pacientu grupa nav tik daudzveidīga kā to cilvēku kopa, kas parasti tiek izmeklēta, veicot MRI un izmantojot kontrastvielu, taču šie ierobežojumi ir saistīti ar metodoloģiskajām prasībām, lai pamatpētījumos adekvāti demonstrētu to, cik efektīvi ir MRI izmeklējumus, izmantojot *Gadograf*. Atbildot uz otro jautājumu, reģistrācijas apliecības īpašnieks atzina, ka nevienā no apstiprinātajām indikācijām (ieskaitot jauno indikāciju „aknu un nieru MRI izmeklējumus, izmantojot kontrastvielas”) vēl nav veikti adekvāti pētījumi, lai noteiktu *Gadograf* efektivitāti un nekaitīgumu pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Izskatījusi reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildi, kas tika izvērtēta 2006. gada 16. novembrī, *CHMP* pieņēma lēmumu lūgt papildu informāciju un pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekam sniegt plašākus paskaidrojumus par preparāta klīnisko lietderību, kā arī komentēt zāļu apraksta 4.1. punktam „Indikācijas” un 4.2. punktam „Devas” ieteikto formulējumu.

Lai izskaidrotu *Gadograf* klīnisko lietderību, reģistrācijas apliecības īpašnieks savā atbildē MRI izmeklējumus, izmantojot *Gadograf*, salīdzināja ar MRI izmeklējumus, izmantojot *Magnevist*, un uzsvēra *Gadograf* diagnostisko efektivitāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piekrita šādam *CHMP* ieteiktajam formulējumam:

4.1. punkts (Indikācijas).

„Aknu un nieru MRI izmeklējumus, izmantojot kontrastvielas, ja pastāv nopietnas aizdomas vai ir gūti pierādījumi par aknu vai nieru perēkļveida bojājumiem, lai konstatētu, vai šie bojājumi ir labdabīgi vai ļaundabīgi.”

4.2. punkts (Devas)

“Gadograf nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.”

4. Secinājumi

Tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks pietiekami izskaidroja zāļu klīnisko lietderību un piekrita ierosinātajam formulējumam, CHMP uzskata, ka iesniegtie dati apliecina *Gadograf* diagnostisko lietderību, klasificējot aknu un nieru bojājumus, kā arī *Gadograf* klīnisko nekaitīgumu, kas ir adekvāti pierādīts klīniskajos pamatpētījumos, kuros rezultāti, kas bija iegūti, veicot *MRI* un izmantojot *Gadograf*, tika salīdzināti ar rezultātiem, kas tika iegūti, veicot *MRI* un izmantojot *Magnevist*.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir saskaņā ar CHMP pieprasījumu precizējis zāļu apraksta 4. sadaļas 1. un 2. punktu.

PAMATOJUMS GROZĪJUMIEM ZĀĻU APRAKSTOS

Tā kā

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 36. panta 1. punktu (pēc grozījumiem) komisija izskatīja ieteiktās izmaiņas *Gadograf* un I pielikumā uzskaitīto radniecīgo nosaukumu zāļu aprakstos;
- CHMP ieteica piešķirt *Gadograf* šādu papildu indikāciju: ***“Aknu un nieru MR izmeklējumi, izmantojot kontrastvielas, ja pastāv nopietnas aizdomas vai ir gūti pierādījumi par aknu vai nieru perēkļveida bojājumiem, lai konstatētu, vai šie bojājumi ir labdabīgi vai ļaundabīgi.”***

CHMP ir ieteikusi saskaņā ar III pielikumā publicēto zāļu aprakstu veikt izmaiņas (paplašināt indikāciju sarakstu) *Gadograf* un radniecīgo nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībās.

PIELIKUMS III

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 604,72 mg gadobutrola (atbilst 1,0 mmol gadobutrola, kas satur 157,25 mg gadolīnija).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

Fizikāli-ķīmiskās īpašības:

Osmolalitāte pie 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozitāte pie 37°C: 4,96 mPa·s

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām

Dzidrs šķidrums, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenai krāsai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Medicīnisko produktu lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Magnētiskās rezonanses (MR) attēlveidošanas kontrasta pastiprināšana kraniāliem un spināliem attēliem.

MR kontrasta pastiprināšana pacientiem ar aizdomām vai pierādītiem fokāliem aknu vai nieru bojājumiem - labdabīgu veidojumu atšķiršanai no ļaundabīgiem.

Magnētiskās rezonanses angiogrāfijas (MRA) kontrasta pastiprināšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Gadograf ievadišanu drīkst veikt tikai ārsti, kuri ir ieguvuši klīnisko pieredzi, darbojoties MR laukā.

- Vispārēja informācija

Vajadzīgā deva tiek ievadīta intravenozi bolus injekcijas veidā. Pēc tam nekavējoties var veikt MR ar kontrastu (īsi pēc injekcijas, ņemot vērā izmantotās impulsa secības un izmeklēšanas protokolu).

Optimālu kontrastēšanu novēro, kad kontrastviela MRA laikā pirmo reizi nokļūst artērijās un apmēram 15 minūtes pēc Gadograf injekcijas pie CNS indikācijām (laiks ir atkarīgs no bojājuma/audu veida). Adu kontrastēšana parasti ilgst līdz 45 minūtēm pēc Gadograf injekcijas.

T1 -izsvērtās skenēšanas secības ir īpaši piemērotas izmeklēšanai ar kontrastu.

Kontrastvielas intravaskulāro ievadi, ja iespējams, būtu jāveic pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Pēc ievadīšanas pacients jānovēro vismaz pusstundu, jo iegūtā pieredze liecina, ka lielākā daļa nelabvēlīgo blakusparādību attīstās šajā laikā.

- Devas
- Pieaugušie

CNS indikācijas:

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,1 mmol uz kilogramu ķermeņa masas (mmol/kg ĶM). Tas atbilst 0,1 ml/kg ĶM 1,0 M šķīduma.

Ja joprojām ir izteiktas klīniskās aizdomas par bojājuma esamību par spīti neizmainītai MR vai ja sīkāka informācija varētu ietekmēt pacienta terapijas izvēli, iespējams veikt nākamo injekciju līdz 0,2 mmol/kg ĶM 30 minūšu laikā pēc pirmās injekcijas.

Kontrasta MR aknām un nierēm:

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,1 mmol uz kilogramu ķermeņa masas (mmol/kg ĶM). Tas atbilst 0,1 ml/kg ĶM 1,0 M šķīduma.

Kontrasta MRA:

1 skata lauka (FOV – *field of view*) attēlveidošana: 7,5 ml, ja ķermeņa masa ir zem 75 kg; 10 ml, ja ķermeņa masa ir 75 kg un vairāk (atbilst 0,1 - 0,15 mmol/kg ĶM).

>1 skata lauka (FOV) attēlveidošana: 15 ml, ja ķermeņa masa ir zem 75 kg; 20 ml, ja ķermeņa masa ir 75 kg un vairāk (atbilst 0,2 - 0,3 mmol/kg ĶM).

- **Pediatrijas pacienti**

Gadograf nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Gadograf nedrīkst lietot pacientiem ar nekoriģētu hipokaliēmiju. Pacientiem ar smagu kardiovaskulāru slimību Gadograf var ievadīt tikai pēc rūpīga riska un labuma izvērtējuma, jo pagaidām pieejama tikai ierobežota informācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Gadograf, jāievēro šādos gadījumos

- ja zināms, ka pacientam ir iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms vai iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms ģimenes anamnēzē
- ja zināms, ka pacientam iepriekš bijušas aritmijas pēc medicīniskā produkta lietošanas, kas pagarina sirds repolarizāciju
- ja pacients patreiz lieto medicīnisko produktu, kas pagarina sirds repolarizāciju, piemēram, III klases antiaritmisko līdzekli (piemēram, amiodarons, sotalols).

Nevar izslēgt iespēju, ka atsevišķiem pacientiem Gadograf varētu izraisīt torsade de pointes aritmiju (skatīt apakšpunktu 5.3 Preklīniskie dati par drošību).

Tā kā pacientiem ar smagi izteiktiem nieru funkcijas traucējumiem kontrastvielas izdalīšanās ir aizkavēta, šādos gadījumos nepieciešams ļoti rūpīgi izvērtēt risku un labumu. Īpaši smagos gadījumos ieteicams izvadīt Gadograf no organisma ar ekstrakorporālo hemodialīzi: Lai izvadītu vielu no organisma jāveic vismaz 3 dialīzes seansi 5 dienu laikā pēc injekcijas.

Veicot klīniskos pētījumus ierobežotam pacientu skaitam, netika konstatēta nieru funkciju pasliktināšanās. Pieejamā informācija ir pārāk ierobežota, lai izslēgtu nieru toksicitātes iespēju vai nieru mazspējas progresēšanu.

Lietojoš Gadograf, jāievēro parastās drošības prasības par magnētiskās rezonanses attēlveidošanu, īpaši tas attiecas uz izvairīšanos no feromagnētiskiem materiāliem.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots saistībā ar citām gadolīniju saturošām kontrastvielām, novērotas arī pēc Gadograf ievades. Lai ārkārtējā gadījumā būtu iespējams rīkoties nekavējoties, jātur gatavībā medicīniskais produkts un aprīkojums (piemēram, endotraheālā caurule un respirators).

Pacientiem ar tieksmi uz alerģiskām reakcijām lēmums par Gadograf lietošanu būtu jāpieņem pēc īpaši rūpīga riska-labuma attiecības novērtējuma. Retos gadījumos novērotas vēlīnas anafilaktiskas reakcijas (pēc stundām vai dienām).

Tāpat kā citu gadolīniju saturošu kontrastvielu gadījumā, īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar zemu krampju rašanās sliekšni.

Injicējot Gadograf vēnās ar mazu lūmenu, var būt tādas nelabvēlīgas reakcijas kā apsārtums un pietūkums.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi..

4.6 Lietošana grūtniecības un zīdīšanas periodā

Nav pietiekamu datu par gadobutrola lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem atkārtotas gadobutrola devas, kas toksiskas mātei (8 līdz 17 reizes pārsniedz diagnostisko devu), izraisīja embrionālās attīstības traucējumus un embrija nāvi, tomēr nebija teratogēnas iedarbības. Potenciālais risks cilvēkam pēc vienreizējas ievadīšanas nav zināms.

Gadograf grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Gadograf izdalīšanās krūts pienā cilvēkiem līdz šim nav izpētīta.

Dzīvniekiem neliels daudzums gadobutrola izdalās pienā (mazāk nekā 0,01 % no ievadītās devas). Zīdīšana būtu jāpārtrauc uz vismaz 24 stundām pēc gadobutrola ievades.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nelabvēlīgās reakcijas ir sastopamas “reti” ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$) vai “retāk” ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (piederze ar vairāk nekā 2900 pacientiem)		Papildu ziņojumi par blakusparādībām pēc reģistrācijas laikā
Orgānu sistēmu klasifikācija	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsdarbības apstāšanās, tahikardija

	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (piederze ar vairāk nekā 2900 pacientiem)		Papildu ziņojumi par blakusparādībām pēcreģistrācijas laikā
Orgānu sistēmu klasifikācija	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis, parestēzijas, disgeizija (garšas izmaiņas)	Parosmija (nepareiza ožas sajūta)	Samaņas zudums, krampji
Acu slimības			Konjunktivīts, plakstiņu tūska
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Elpošanas apstāšanās, bronhospazmas, cianoze, mutes un rīkles tūska, klepus, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene, izsitumi	Sejas tūska, pastiprināta svīšana, nieze, eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Vazodilatācija	Hipotensija	Cirkulatorais kolapss, pietvīkums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā		Karstuma sajūta, vājums
Imūnās sistēmas traucējumi		Anafilaktoīda reakcija	Anafilaktoīdais šoks

Papildu informācija par drošību:

Retāk novērota neilga, viegli vai mēreni izteikta aukstuma, siltuma vai sāpju sajūta injekcijas vietā saistībā ar vēnas punkciju vai kontrastvielas injekciju.

Paravaskulāras injekcijas gadījumā Gadograf var izraisīt audu sāpīgumu, kas ilgst līdz pāris minūtēm.

Par paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, nātrene, izsitumi, vazodilatācija) ziņots retāk un tās lielākoties bija viegli vai mēreni izteiktas. Retos gadījumos var veidoties anafilaktiskas reakcijas, kas pielīdzināmas šokam. Reti novērotas vēlīnas anafilaktiskas reakcijas (pēc stundām vai dienām) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar tieksmi uz alerģijām paaugstinātas jutības reakcijas vērojamas biežāk.

4.9 Pārdozēšana

Maksimālā vienreizējā dienas deva, kas pārbaudīta cilvēkiem, ir 1,5 mmol gadobutrola/kg ķermeņa masas.

Līdz šim klīniskās lietošanas laikā nav novērotas pārdozēšanas radītas intoksikācijas pazīmes.

Sakarā ar Gadograf iespējamo ietekmi uz sirds repolarizāciju pārdozēšanas gadījumā var būt sirds ritma traucējumi. Kā piesardzības pasākums ieteicama kardiovaskulāra monitorēšana (ieskaitot EKG) un nieru funkcijas kontrole.

Pārdozēšanas gadījumā Gadograf var izvadīt no organisma ar ekstrakorporālu dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: V08C A09

Paramagnētiska kontrastviela.

Kontrastu pastiprinošo efektu nosaka gadobutrols, nejonēts komplekss, kas sastāv no gadolīnija(III) un makrocikliska liganda - dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekān-trietikskābes (butrols).

Klīniskās devās gadobutrols izraisa protonu relaksācijas laika saīsināšanos audu šķīdumā. Pie 0,47 T (20 MHz), pH 7 un 40°C paramagnētiskais efekts (spēja relaksēt), kā noteikts pēc ietekmes uz longitudinālo relaksācijas laiku (T1) - ir aptuveni 3,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹ un spin-spin relaksācijas laiks (T2) ir aptuveni 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Robežās no 0,47 līdz 2,0 teslām, relaksācijas spēja bija tikai nedaudz atkarīga no magnētiskā lauka stipruma.

Gadobutrols nešķērso neizmainītu hematoencefālisko barjeru un tādejādi neuzkrājas veselos smadzeņu audos vai bojātos audos, ja hematoencefāliskā barjera ir neskarta. Ja ir augsta lokālā gadobutrola koncentrācija audos, T2 efekts izraisa signāla intensitātes mazināšanos.

Pivotālā III fāzes pētījumā aknu bojājumu atklāšanai un aizdomīgu ļaundabīgu aknu veidojumu klasifikācijai vidējā jutība kombinētai pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma Gadograf, bija 79 % un specifiskums bija 81 % (uz pacienta informāciju balstīta analīze).

Pivotālā III fāzes pētījumā nieru labdabīgu un ļaundabīgu veidojumu klasifikācijai vidējā jutība bija 91 % (uz pacienta informāciju balstīta analīze) un 85 % (uz bojājumu balstīta analīze). Vidējais specifiskums uz pacienta informāciju balstītai analīzei bija 52 % un uz bojājumu balstītai analīzei - 82 %.

Jūtības pieaugums prekontrasta MR, salīdzinot ar kombinētu pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma Gadograf, bija 33 % aknu pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze) un 18 % nieru pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze, kā arī uz bojājumu balstīta analīze). Specifiskuma pieaugums prekontrasta MR, salīdzinot ar kombinētu pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma kontrastvielu, bija 9 % aknu pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze), bet nebija specifiskuma pieauguma nieru pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze, kā arī uz bojājumu balstīta analīze).

Visi rezultāti ir vidējie rezultāti, kas iegūti maskētos pētījumos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas ievades gadobutrols ātri izkļiedžas ekstracelulārajā telpā. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga.

Gadobutrola farmakokinētika cilvēkiem ir proporcionāla devai. Līdz 0,4 mmol gadobutrola/kg ķermeņa masas vielas līmenis plazmā krītās pēc agrīnas izkļiedšanās fāzes ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu 1,8 stundas (1,3 – 2,1 stundas), kas ir identisks nieru eliminācijas ātrumam. Pie devas 0,1 mmol gadobutrola/kg KM vidēji 0,59 mmol gadobutrola/l plazmā noteica pēc 2 minūtēm pēc injekcijas un 0,3 mmol gadobutrola/l plazmā 60 minūtes pēc injekcijas. Divu stundu laikā vairāk nekā 50 % un 12 stundu laikā vairāk nekā 90 % (vai 92 %) no ievadītās devas eliminējās ar urīnu. Pie devas 0,1 mmol gadobutrola/kg KM vidēji $100,3 \pm 2,6$ % devas izdalās ekskrecijas ceļā 72 h laikā pēc ievadīšanas. Veseliem cilvēkiem gadobutrola renālais klīrenss ir 1,1 līdz 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ un tas ir salīdzināms ar inulīna renālo klīrensu,

norādot uz faktu, ka gadobutrols primāri eliminējas ar glomerulārās filtrācijas veidā. Mazāk nekā 0,1 % no devas eliminējas ar fēcēm. Plazmā vai urīnā nekādi metabolīti nav konstatēti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu reproduktivitātes toksikoloģiskie pētījumi pierādīja embrionālās attīstības aizturi žurkām, embrija mirstības pieaugumu pērtiņiem un trušiem, tikai lietojot mātei toksiskas devas (8 līdz 17 reizes pārsniedza diagnostisko devu). Nav zināms, vai arī vienreizējai ievadei varētu būt šāda ietekme.

Dzīvniekiem (suņiem) novērotā kardiovaskulārā iedarbība pie ekspozīcijas līmeņiem, kas atbilstoši ir līdzīgi (0,25 mmol/kg) un augstāki (1,25 mmol/kg) par maksimālajiem klīniskās ekspozīcijas līmeņiem, bija no devas atkarīga pārejoša asinsspiediena paaugstināšanās (5 % un 10 %, ar sāļu kontroli) un miokarda kontraktilitāte (5 % un 16 %, ar sāļu kontroli).

Kardiovaskulārās drošības farmakoloģiskie pētījumi, tāpat kā klīniskie I fāzes pētījumi uzrādīja potenciālo Gadograf spēju bloķēt sirds kālija kanālus un ietekmi uz sirds repolarizāciju, ja to ievada devās, kas 3 līdz 8 reizes pārsniedz parasto pacienta devu. Šī iemesla dēļ nevar izslēgt iespēju, ka Gadograf varētu izraisīt torsade de pointes aritmiju atsevišķiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kalcibutrola nātrijs

Trometamols

Sālsskābe

Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Zāļu uzglabāšanas laiks pārdošanas iepakojumā:

3 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās iepakojuma atvēršanas:

Injekciju šķīdums, kas vienā izmeklēšanas reizē nav izlietots, ir jāiznīcina. Ķīmiskā un fizikālā lietošanas stabilitāte istabas temperatūrā ilgst 24 stundas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles būtu jālieto nekavējoties. Ja tās netiek lietotas nekavējoties, par lietošanai piemērotu uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un uzglabāšanas laikam parasti nevajadzētu pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8 °C temperatūrā, ja vien atvēršana notikusi kontrolētos un likumam atbilstošos aseptiskos apstākļos.

Lietojot 65 ml infūzijas pudeli, jāņem vērā šāds nosacījums:

Pēc infūzijas pudeles atvēršanas aseptiskos apstākļos Gadograf vismaz 8 stundas istabas temperatūrā saglabā stabilitāti.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

Īpaši uzglabāšanas nosacījumi sterilam produktam pēc atvēršanas aprakstīti apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

1 flakons (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (hlorobutīla gumijas elastomērs) un vāciņu ar apmali (tīrs alumīnijs ar iekšēju un ārēju lakoju) satur 7,5, 15 vai 30 ml šķīduma injekcijai.

1 infūzijas pudele (II hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (hlorobutīla gumijas elastomērs) un vāciņu ar apmali (tīrs alumīnijs ar iekšēju un ārēju lakoju) satur 65 ml šķīduma injekcijai.

Iepakojuma lielumi:

1 un 10 flakoni

1 un 10 pudeles

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu (ja piemērojams)

Šis medicīniskais produkts pirms lietošanas ir vizuāli jānovērtē.

Gadogراف nedrīkst lietot, ja novērojamas izteiktas krāsas izmaiņas, parādās vielas daļiņas vai iepakojums ir sabojāts.

Gadogراف nedrīkst ievilkt no flakona šļircē ātrāk kā tieši pirms lietošanas. Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotā kontrastviela ir jāiznīcina.

Papildu informācija par 65 ml infūzijas pudeles izmantošanu:

Kontrastviela jāievada, izmantojot automātisku injektoru. Caurulīte, kas novada zāles līdz pacientam (pacienta caurulīte), jāmaina pēc katras izmeklēšanas.

Pudelē palikušais kontrastvielas šķīdums, savienojoties caurulītes un visas injektora sistēmas vienreizlietojamās daļas jālikvidē 8 stundu laikā. Nepieciešams stingri pieturēties arī pie jebkurām atbilstošā aprīkojuma ražotāja papildu instrukcijām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS VIETĒJĀ ZĀĻU REĢISTRĀ

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: [Aizpilda nacionāli]

Pārreģistrācijas datums: 24.01.2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml satur 604,72 mg gadobutrola (atbilst 1,0 mmol gadobutrola, kas satur 157,25 mg gadolīnija).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

Fizikāli-ķīmiskās īpašības:

Osmolalitāte pie 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozitāte pie 37°C: 4,96 mPa·s

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

Dzidrs šķidrums, no bezkrāsaina līdz gaiši dzeltenai krāsai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Medicīnisko produktu lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

Magnētiskās rezonanses (MR) attēlveidošanas kontrasta pastiprināšana kraniāliem un spināliem attēliem.

MR kontrasta pastiprināšana pacientiem ar aizdomām vai pierādītiem fokāliem aknu vai nieru bojājumiem - labdabīgu veidojumu atšķiršanai no ļaundabīgiem.

Magnētiskās rezonanses angiogrāfijas (MRA) kontrasta pastiprināšana.

4.2 Devas un lietošanas veids

Gadograf ievadišanu drīkst veikt tikai ārsti, kuri ir ieguvuši klīnisko pieredzi, darbojoties MR laukā.

- Vispārēja informācija

Vajadzīgā deva tiek ievadīta intravenozi bolus injekcijas veidā. Pēc tam nekavējoties var veikt MR ar kontrastu (īsi pēc injekcijas, ņemot vērā izmantotās impulsa secības un izmeklēšanas protokolu).

Optimālu kontrastēšanu novēro, kad kontrastviela MRA laikā pirmo reizi nokļūst artērijās un apmēram 15 minūtes pēc Gadograf injekcijas pie CNS indikācijām (laiks ir atkarīgs no bojājuma/audu veida). Audu kontrastēšana parasti ilgst līdz 45 minūtēm pēc Gadograf injekcijas.

T1 -izsvērtās skenēšanas secības ir īpaši piemērotas izmeklēšanai ar kontrastu.

Kontrastvielas intravaskulāro ievadi, ja iespējams, būtu jāveic pacientam atrodoties guļus stāvoklī. Pēc ievadīšanas pacients jānovēro vismaz pusstundu, jo iegūtā pieredze liecina, ka lielākā daļa nelabvēlīgo blakusparādību attīstās šajā laikā.

- Devas
- Pieaugušie

CNS indikācijas:

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,1 mmol uz kilogramu ķermeņa masas (mmol/kg ĶM). Tas atbilst 0,1 ml/kg ĶM 1,0 M šķīduma.

Ja joprojām ir izteiktas klīniskās aizdomas par bojājuma esamību par spīti neizmainītai MR vai ja sīkāka informācija varētu ietekmēt pacienta terapijas izvēli, iespējams veikt nākamo injekciju līdz 0,2 mmol/kg ĶM 30 minūšu laikā pēc pirmās injekcijas.

Kontrasta MR aknām un nierēm:

Ieteicamā deva pieaugušajiem ir 0,1 mmol uz kilogramu ķermeņa masas (mmol/kg ĶM). Tas atbilst 0,1 ml/kg ĶM 1,0 M šķīduma.

Kontrasta MRA:

1 skata lauka (FOV – *field of view*) attēlveidošana: 7,5 ml, ja ķermeņa masa ir zem 75 kg; 10 ml, ja ķermeņa masa ir 75 kg un vairāk (atbilst 0,1 - 0,15 mmol/kg ĶM).

>1 skata lauka (FOV) attēlveidošana: 15 ml, ja ķermeņa masa ir zem 75 kg; 20 ml, ja ķermeņa masa ir 75 kg un vairāk (atbilst 0,2 - 0,3 mmol/kg ĶM).

- **Pediatrijas pacienti**

Gadogراف nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošību un efektivitāti.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Gadogراف nedrīkst lietot pacientiem ar nekoriģētu hipokaliēmiju. Pacientiem ar smagu kardiovaskulāru slimību Gadogراف var ievadīt tikai pēc rūpīga riska un labuma izvērtējuma, jo pagaidām pieejama tikai ierobežota informācija.

Īpaša piesardzība, lietojot Gadogراف, jāievēro šādos gadījumos

- ja zināms, ka pacientam ir iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms vai iedzimts pagarināta QT intervāla sindroms ģimenes anamnēzē
- ja zināms, ka pacientam iepriekš bijušas aritmijas pēc medicīniskā produkta lietošanas, kas pagarina sirds repolarizāciju
- ja pacients patreiz lieto medicīnisko produktu, kas pagarina sirds repolarizāciju, piemēram, III klases antiaritmisko līdzekli (piemēram, amiodarons, sotalols).

Nevar izslēgt iespēju, ka atsevišķiem pacientiem Gadogراف varētu izraisīt *torsade de pointes* aritmiju (skatīt apakšpunktu 5.3 Preklīniskie dati par drošību).

Tā kā pacientiem ar smagi izteiktiem nieru funkcijas traucējumiem kontrastvielas izdalīšanās ir aizkavēta, šādos gadījumos nepieciešams ļoti rūpīgi izvērtēt risku un labumu. Īpaši smagos gadījumos ieteicams izvadīt Gadogراف no organisma ar ekstrakorporālo hemodialīzi: Lai izvadītu vielu no organisma jāveic vismaz 3 dialīzes seansi 5 dienu laikā pēc injekcijas.

Veicot klīniskos pētījumus ierobežotam pacientu skaitam, netika konstatēta nieru funkciju pasliktināšanās. Pieejamā informācija ir pārāk ierobežota, lai izslēgtu nieru toksicitātes iespēju vai nieru mazspējas progresēšanu.

Lietojo Gadogراف, jāievēro parastās drošības prasības par magnētiskās rezonanses attēlveidošanu, īpaši tas attiecas uz izvairīšanos no feromagnētiskiem materiāliem.

Paaugstinātas jutības reakcijas, par kurām ziņots saistībā ar citām gadolīniju saturošām kontrastvielām, novērotas arī pēc Gadograf ievades. Lai ārkārtējā gadījumā būtu iespējams rīkoties nekavējoties, jātur gatavībā medicīniskais produkts un aprīkojums (piemēram, endotraheālā caurule un respirators).

Pacientiem ar tieksmi uz alerģiskām reakcijām lēmums par Gadograf lietošanu būtu jāpieņem pēc īpaši rūpīga riska-labuma attiecības novērtējuma. Retos gadījumos novērotas vēlīnas anafilaktiskas reakcijas (pēc stundām vai dienām).

Tāpat kā citu gadolīniju saturošu kontrastvielu gadījumā, īpaša piesardzība ir nepieciešama pacientiem ar zemu krampju rašanās sliekšni.

Injicējot Gadograf vēnās ar mazu lūmenu, var būt tādas nelabvēlīgas reakcijas kā apsārtums un pietūkums.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti mijiedarbības pētījumi..

4.6 Lietošana grūtniecības un zīdīšanas periodā

Nav pietiekamu datu par gadobutrola lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem atkārtotas gadobutrola devas, kas toksiskas mātei (8 līdz 17 reizes pārsniedz diagnostisko devu), izraisīja embrionālās attīstības traucējumus un embrija nāvi, tomēr nebija teratogēnas iedarbības. Potenciālais risks cilvēkam pēc vienreizējas ievadīšanas nav zināms.

Gadograf grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība.

Gadograf izdalīšanās krūts pienā cilvēkiem līdz šim nav izpētīta.

Dzīvniekiem neliels daudzums gadobutrola izdalās pienā (mazāk nekā 0,01 % no ievadītās devas). Zīdīšana būtu jāpārtrauc uz vismaz 24 stundām pēc gadobutrola ievades.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nelabvēlīgās reakcijas ir sastopamas “reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)” vai “retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)”.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā

	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (piederze ar vairāk nekā 2900 pacientiem)		Papildu ziņojumi par blakusparādībām pēc reģistrācijas laikā
Orgānu sistēmu klasifikācija	Retāk ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$)
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsdarbības apstāšanās, tahikardija

	Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos (pieredze ar vairāk nekā 2900 pacientiem)		Papildu ziņojumi par blakusparādībām pēcreģistrācijas laikā
Orgānu sistēmu klasifikācija	Retāk ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis, parestēzijas, disgeizija (garšas izmaiņas)	Parosmija (nepareiza ožas sajūta)	Samaņas zudums, krampji
Acu slimības			Konjunktivīts, plakstiņu tūska
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa	Elpošanas apstāšanās, bronhospazmas, cianoze, mutes un rīkles tūska, klepus, šķavas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene, izsitumi	Sejas tūska, pastiprināta svīšana, nieze, eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Vazodilatācija	Hipotensija	Cirkulatorais kolapss, pietvīkums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā		Karstuma sajūta, vājums
Imūnās sistēmas traucējumi		Anafilaktoīda reakcija	Anafilaktoīdais šoks

Papildu informācija par drošību:

Retāk novērota neilga, viegli vai mēreni izteikta aukstuma, siltuma vai sāpju sajūta injekcijas vietā saistībā ar vēnas punkciju vai kontrastvielas injekciju.

Paravaskulāras injekcijas gadījumā Gadograf var izraisīt audu sāpīgumu, kas ilgst līdz pāris minūtēm.

Par paaugstinātas jutības reakcijām (piemēram, nātrene, izsitumi, vazodilatācija) ziņots retāk un tās lielākoties bija viegli vai mēreni izteiktas. Retos gadījumos var veidoties anafilaktiskas reakcijas, kas pielīdzināmas šokam. Reti novērotas vēlīnas anafilaktiskas reakcijas (pēc stundām vai dienām) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem ar tieksmi uz alerģijām paaugstinātas jutības reakcijas vērojamas biežāk.

4.9 Pārdozēšana

Maksimālā vienreizējā dienas deva, kas pārbaudīta cilvēkiem, ir 1,5 mmol gadobutrola/kg ķermeņa masas. Līdz šim klīniskās lietošanas laikā nav novērotas pārdozēšanas radītas intoksikācijas pazīmes.

Sakarā ar Gadograf iespējamo ietekmi uz sirds repolarizāciju pārdozēšanas gadījumā var būt sirds ritma traucējumi. Kā piesardzības pasākums ieteicama kardiovaskulāra monitorēšana (ieskaitot EKG) un nieru funkcijas kontrole.

Pārdozēšanas gadījumā Gadograf var izvadīt no organisma ar ekstrakorporālu dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: V08C A09

Paramagnētiska kontrastviela

Kontrastu pastiprinošo efektu nosaka gadobutrols, nejonēts komplekss, kas sastāv no gadolīnija(III) un makrocikliska liganda - dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekān-trietiksskābes (butrols).

Klīniskās devās gadobutrols izraisa protonu relaksācijas laika saīsināšanos audu šķidrumā. Pie 0,47 T (20 MHz), pH 7 un 40°C paramagnētiskais efekts (spēja relaksēt), kā noteikts pēc ietekmes uz longitudinālo relaksācijas laiku (T1) - ir aptuveni 3,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹ un spin-spin relaksācijas laiks (T2) ir aptuveni 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Robežās no 0,47 līdz 2,0 teslām, relaksācijas spēja bija tikai nedaudz atkarīga no magnētiskā lauka stipruma.

Gadobutrols nešķērso neizmainītu hematoencefālisko barjeru un tādejādi neuzkrājas veselos smadzeņu audos vai bojātos audos, ja hematoencefāliskā barjera ir neskarta. Ja ir augsta lokālā gadobutrola koncentrācija audos, T2 efekts izraisa signāla intensitātes mazināšanos.

Pivotālā III fāzes pētījumā aknu bojājumu atklāšanai un aizdomīgu ļaundabīgu aknu veidojumu klasifikācijai vidējā jutība kombinētai pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma Gadograf, bija 79 % un specifiskums bija 81 % (uz pacienta informāciju balstīta analīze).

Pivotālā III fāzes pētījumā nieru labdabīgu un ļaundabīgu veidojumu klasifikācijai vidējā jutība bija 91 % (uz pacienta informāciju balstīta analīze) un 85 % (uz bojājumu balstīta analīze). Vidējais specifiskums uz pacienta informāciju balstītai analīzei bija 52 % un uz bojājumu balstītai analīzei - 82 %.

Jūtības pieaugums prekontrasta MR, salīdzinot ar kombinētu pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma Gadograf, bija 33 % aknu pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze) un 18 % nieru pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze, kā arī uz bojājumu balstīta analīze). Specifiskuma pieaugums prekontrasta MR, salīdzinot ar kombinētu pre un postkontrasta MR pacientiem, kuri saņēma kontrastvielu, bija 9 % aknu pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze), bet nebija specifiskuma pieauguma nieru pētījumā (uz pacienta informāciju balstīta analīze, kā arī uz bojājumu balstīta analīze).

Visi rezultāti ir vidējie rezultāti, kas iegūti maskētos pētījumos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas ievades gadobutrols ātri izkļiedžas ekstracelulārajā telpā. Saistīšanās ar plazmas proteīniem ir niecīga.

Gadobutrola farmakokinētika cilvēkiem ir proporcionāla devai. Līdz 0,4 mmol gadobutrola/kg ķermeņa masas vielas līmenis plazmā krītas pēc agrīnas izkļiedšanās fāzes ar vidējo terminālo eliminācijas pusperiodu 1,8 stundas (1,3 – 2,1 stundas), kas ir identisks nieru eliminācijas ātrumam. Pie devas 0,1 mmol gadobutrola/kg KM vidēji 0,59 mmol gadobutrola/l plazmā noteica pēc 2 minūtēm pēc injekcijas un 0,3 mmol gadobutrola/l plazmā 60 minūtes pēc injekcijas. Divu stundu laikā vairāk nekā 50 % un 12 stundu laikā vairāk nekā 90 % (vai 92 %) no ievadītās devas eliminējās ar urīnu. Pie devas 0,1 mmol gadobutrola/kg KM vidēji $100,3 \pm 2,6$ % devas izdalās ekskrecijas ceļā 72 h laikā pēc ievadīšanas. Veseliem cilvēkiem gadobutrola renālais klīrenss ir 1,1 līdz 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ un tas ir salīdzināms ar inulīna renālo klīrensu,

norādot uz faktu, ka gadobutrols primāri eliminējas glomerulārās filtrācijas veidā. Mazāk nekā 0,1 % no devas eliminējas ar fēcēm. Plazmā vai urīnā nekādi metabolīti nav konstatēti.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu reproduktivitātes toksikoloģiskie pētījumi pierādīja embrionālās attīstības aizturi žurkām, embrija mirstības pieaugumu pērtiņiem un trušiem, tikai lietojot mātei toksiskas devas (8 līdz 17 reizes pārsniedza diagnostisko devu). Nav zināms, vai arī vienreizējai ievadei varētu būt šāda ietekme.

Dzīvniekiem (suņiem) novērotā kardiovaskulārā iedarbība pie ekspozīcijas līmeņiem, kas atbilstoši ir līdzīgi (0,25 mmol/kg) un augstāki (1,25 mmol/kg) par maksimālajiem klīniskās ekspozīcijas līmeņiem, bija no devas atkarīga pārejoša asinsspiediena paaugstināšanās (5 % un 10 %, ar sāļu kontroli) un miokarda kontraktilitāte (5 % un 16 %, ar sāļu kontroli).

Kardiovaskulārās drošības farmakoloģiskie pētījumi, tāpat kā klīniskie I fāzes pētījumi uzrādīja potenciālo Gadograf spēju bloķēt sirds kālija kanālus un ietekmi uz sirds repolarizāciju, ja to ievada devās, kas 3 līdz 8 reizes pārsniedz parasto pacienta devu. Šī iemesla dēļ nevar izslēgt iespēju, ka Gadograf varētu izraisīt torsade de pointes aritmiju atsevišķiem pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kalcibutrola nātrijs
Trometamols
Sālsskābe
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citiem produktiem.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Zāļu uzglabāšanas laiks pārdošanas iepakojumā:
3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas nosacījumi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viena 10 ml pilnšīrce (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (hlorobutila gumijas elastomērs) un vāciņu (hlorobutila gumijas elastomērs) satur 5, 7,5 vai 10 ml šķīduma injekcijai.

Viena 17 ml pilnšīrce (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (hlorobutila gumijas elastomērs) un vāciņu (hlorobutila gumijas elastomērs) satur 15 ml šķīduma injekcijai.

Viena 20 ml pilnšīrce (I hidrolītiskās klases stikls) ar aizbāzni (hlorobutila gumijas elastomērs) un vāciņu (hlorobutila gumijas elastomērs) satur 20 ml šķīduma injekcijai

Iepakojuma lielumi:

1 un 5 pilnšļirces

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu (ja piemērojams)

Šis medicīniskais produkts pirms lietošanas ir vizuāli jānovērtē.

Gadograf nedrīkst lietot, ja novērojamas izteiktas krāsas izmaiņas, parādās vielas daļiņas vai iepakojums ir sabojāts.

Gadograf nedrīkst sagatavot ātrāk kā tieši pirms lietošanas. Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotais Gadograf ir jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS VIETĒJĀ ZĀĻU REĢISTRĀ

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: [Aizpilda nacionāli]

Pārreģistrācijas datums: 24.01.2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/GGGG}

[Aizpilda nacionāli]

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Kastīte / Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām
Gadobutrols

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml satur 604,72 mg gadobutrola (atbilst 1,0 mmol gadobutrola, kas satur 157,25 mg gadolīnija)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Kalcibutrola nātrijs, Trometamols, Sālsskābe, Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

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. LIETOŠANAS METODE UN IEVADIŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

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

Pēc pirmās atvēršanas izlietot nekavējoties 24 stundu laikā (uzglabāt 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Pēc pirmās atvēršanas izlietot nekavējoties 24 stundu laikā (uzglabājot 2 – 8 °C) vai 8 stundu laikā (uzglabājot istabas temperatūrā)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Kastīte / Ārējais iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Gadobutrols

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 ml satur 604,72 mg gadobutrola (atbilst 1,0 mmol gadobutrola, kas satur 157,25 mg gadolīnija)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: Kalcibutrola nātrijs, Trometamols, Sālsskābe, Ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšļircē

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. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Recepšu zāles] [Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

7,5 ml flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām
Gadobutrols
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}
Pēc pirmās atvēršanas izlietot nekavējoties - 24 stundu laikā (uzglabāt 2 – 8 °C).

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

7,5 ml

6. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ**Pilnšļirces (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Gadograf 1,0 mmol/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
Gadobutrols
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Gadograf 1,0 mmol/ml, šķīdums injekcijām

Gadobutrols

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai personai, kura Jums ievada Gadograf (radiologam) vai slimnīcas/MR (magnētiskās rezonanses) centra personālam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai radiologam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GADOGRAF un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms GADOGRAF ievadīšanas
3. Kā lietot GADOGRAF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GADOGRAF
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR GADOGRAF UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Gadograf ir kontrastviela smadzeņu, mugurkaula, asinsvadu, aknu un nieru magnētiskās rezonanses (MR) attēlu iegūšanai.

MR ir medicīniskās diagnostikas attēlveidošanas veids, kurā tiek novērotas ūdens molekulu īpašības normālos un izmainītos audos. To veic ar kompleksas sistēmas palīdzību, kas sastāv no magnētiem un radioviļņiem. Datori reģistrē molekulu aktivitāti un pārveido to attēlos.

Gadograf tiek piedāvāts kā šķīdums intravenozām injekcijām. Zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

2. PIRMS GADOGRAF IEVADĪŠANAS

Nelietojiet GADOGRAF šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gadobutrolu vai kādu citu Gadograf sastāvdaļu (skatīt “Ko Gadograf satur”).

Īpaša piesardzība, lietojot GADOGRAF, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir vai ir bijusi alerģija (piemēram, siena drudzis, nātrene) vai astma
- ja Jums iepriekš bijusi reakcija pret kontrastvielu
- ja Jums ir izteikti nieru funkciju traucējumi
- ja Jums ir nopietna sirds un asinsvadu slimība
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs
- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenē ir bijuši sirds ritma traucējumi (pagarināta QT intervāla sindroms)
- ja Jums ir bijuši sirds ritma vai sirds darbības traucējumi pēc zāļu lietošanas
- ja Jums ir smadzeņu slimība ar krampjiem vai arī citas nervu sistēmas slimības

Pirms Gadograf saņemšanas pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems vai paredzētā izmeklēšana ir iespējama.

- Pēc Gadograf lietošanas var būt alerģijai līdzīgas reakcijas. Iespējamās smagas izteiktas reakcijas. Novērotas arī vēlīnas reakcijas (pēc stundām vai dienām) (skatīt apakšpunktu 4 “Iespējamās blakusparādības”).

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds ritma noteicējs vai arī Jūsu ķermenī ir citi implantanti vai dzelzi saturoši klipši.
- Ja Jums ir mazāk par 18 gadiem, Gadograf lietošana nav ieteicama.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas īpaši attiecas uz zālēm, kas maina sirdsdarbības ritmu vai ātrumu..

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja esat stāvoklī vai varētu būt stāvoklī, jo Gadograf nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav atzīts par absolūti nepieciešamu.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Zīdīšana jāpārtrauc uz vismaz 24 stundām pēc Gadograf ievadīšanas.

Svarīga informācija par kādu no Gadograf sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā (balstoties uz vidējo nepieciešamo daudzumu 70 kg smagai personai), t.i. būtībā ir ‘bez-nātrija’.

3. KĀ LIETOT GADOGRAF

Ārsts ar mazu adatu injicē Gadograf vēnā. Gadograf tiks ievadīts tieši pirms MR izmeklēšanas.

Pēc injekcijas izdarīšanas Jūs novēros vismaz 30 minūtes.

Pareizā Gadograf deva, kas piemērota tieši Jums, būs atkarīga no Jūsu ķermeņa svara un izmeklējamā reģiona:

Parasti pietiek ar vienu injekciju 0,1 mililitra Gadograf uz kg ķermeņa svara (tas nozīmē, ka personai, kuras svars ir 70 kg, vajadzēs 7 mililitrus). Maksimāli var ievadīt 0,3 mililitrus Gadograf uz kg ķermeņa svara.

Sīkāka informācija par Gadograf ievadīšanu un sagatavošanu lietošanai dota lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat saņēmis GADOGRAF vairāk kā noteikts:

Pārdozēšana ir maz iespējama. Ja tā notiks, ārsts ārstēs jebkurus izraisītos simptomus. Dažos gadījumos viņš pārbaudīs vai Jūsu sirds un nieru darbība nav traucēta.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Gadograf var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zemāk norādītas iespējamās blakusparādības, sakārtotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādas kategorijas:

Retāk: varētu novērot 1-10 gadījumos no katriem 1000 pacientiem

Reti: varētu novērot 1-10 gadījumos no katriem 10000 pacientiem

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos pirms Gadograf reģistrēšanas:

Retāk	Reti
Galvassāpes	Ožas traucējumi
Reibonis	Elpošanas grūtības
Nejutīgums un tirpšana	Vemšana
Garšas sajūtas traucējumi	Nātrene
Slikta dūša	Ādas izsitumi
Asinsvadu paplašināšanās	Zems asinsspiediens
Sāpes injekcijas vietā	Alerģijai līdzīga reakcija
Reakcija injekcijas vietā	

Gadograf injekcijas laikā vai pēc tās retāk novēroja īslaicīgu viegli vai mēreni izteiktu aukstuma, karstuma vai sāpju sajūtu injekcijas vietā.

Ja Gadograf netiek injicēts vēnā, bet apkārtējos audos, tas var izraisīt vietējas sāpes, kas ilgst līdz dažām minūtēm.

Pēc Gadograf reģistrēšanas tika ziņots par papildu blakusparādībām:

Reti
Sirds apstāšanās, paātrināta sirdsdarbība
Samaņas zudums, krampji
Konjunktivīts, plakstiņu tūska
Elpošanas grūtības (bronhospazmas, rīkles tūska), elpošanas apstāšanās, zilas lūpas, klepus, šķavas
Sejas pietūkums, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums
Ģībonis, pietūkums
Karstuma sajūta, vispārējas slikta pašsajūta
Smaga alerģijai līdzīga reakcija (šoks)

Tāpat kā citu gadolīniju saturošu kontrastvielu gadījumā, retos gadījumos var vērot **alerģijai līdzīgas reakcijas** (paaugstināta jutība un anafilakse), ieskaitot smagi izteiktas reakcijas (šoks), kam var būt nepieciešama nekavējoša medicīniska iejaukšanās. Viegls sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, klepus, nieze, tekošs deguns, šķavas un nātrene var būt smagas alerģiskas reakcijas pirmās pazīmes.

Nekavējoties pastāstiet MR nodaļas personālam, ja Jūs novērojat kādu no šīm pazīmēm vai Jums ir grūti elpot.

Retos gadījumos novērotas vēlīnas alerģijai līdzīgas reakcijas, kas parādās vairākas stundas vai vairākas dienas pēc Gadograf ievades. Ja tas notiek ar Jums, pastāstiet savam ārstam vai radiologam.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai radiologam.

5. KĀ UZGLABĀT GADOGRAF

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Gadograf pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājjiet farmaceitam par nevajadzīgo medikamentu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko GADOGRAF satur

- Aktīvā viela ir 604,72 mg gadobutrola, kas atbilst 1 mmol/ml
- Citas sastāvdaļas ir kalcibutrola nātrijs, trometamols, sālsskābe un ūdens injekcijām

1 flakons ar 7,5 ml šķīduma satur 4535 mg gadobutrola.

1 flakons ar 15 ml šķīduma satur 9070 mg gadobutrola.

1 flakons ar 30 ml šķīduma satur 18141 mg gadobutrola.

1 infūzijas pudele ar 65 ml šķīduma satur 39307 mg gadobutrola.

GADOGRAF ārējais izskats un iepakojums

Gadograf ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums. Iepakojumi satur:

1 vai 10 injekciju flakonius ar 7,5, 15 vai 30 ml šķīduma injekcijām

1 vai 10 infūzijas pudeles ar 65 ml šķīduma injekcijām (100 ml infūzijas pudelē)

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

[Aizpilda nacionāli]

Ražotājs:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlīne, Vācija
Tālrunis: +49 30 468-1111

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Vācija	Gadograf
Spānija	Gadograf

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}. [Aizpilda nacionāli]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

- Pirms injekcijas

Šīs zāles ir dzidrs šķidrums, bezkrāsains vai gaiši dzeltenā krāsā. Pirms lietošanas tas vizuāli jānovērtē. Gadogراف nedrīkst lietot, ja novērojamas izteiktas krāsas izmaiņas, parādās vielas daļiņas vai iepakojums ir sabojāts.

- Sagatavošana lietošanai

Flakoni

Gadogراف nedrīkst ievilkt no flakona šļircē ātrāk kā tieši pirms lietošanas. Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotā kontrastviela ir jāiznīcina.

Liela tilpuma iepakojumi

Papildus informācija par 65 ml infūzijas pudeles izmantošanu:

Kontrastviela jāievada, izmantojot automātisku injektoru. Caurulīte, kas novada zāles līdz pacientam (pacienta caurulīte), jāmaina pēc katras izmeklēšanas.

Pudelē palikušais kontrastvielas šķidrums, savienojoties caurulītes un visas injektora sistēmas vienreizlietojamās daļas jālikvidē 8 stundu laikā. Nepieciešams stingri pieturēties arī pie jebkurām atbilstošā aprīkojuma ražotāja papildu instrukcijām.

Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotais šķidrums jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija par Gadogراف lietošanu dota lietošanas instrukcijas apakšpunktā 3.

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Gadograf 1,0mmol/ml, šķīdums injekcijām pilnšļircēs

Gadobutrols

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, vai personai, kura Jums ievada Gadograf (radiologam) vai slimnīcas/MR (magnētiskās rezonanses) centra personālam.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai radiologam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir GADOGRAF un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms GADOGRAF ievadīšanas
3. Kā lietot GADOGRAF
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt GADOGRAF
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR GADOGRAF UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Gadograf ir kontrastviela smadzeņu, mugurkaula, asinsvadu, aknu un nieru magnētiskās rezonanses (MR) attēlu iegūšanai.

MR ir medicīniskās diagnostikas attēlveidošanas veids, kurā tiek novērotas ūdens molekulu īpašības normālos un izmainītos audos. To veic ar kompleksas sistēmas palīdzību, kas sastāv no magnētiem un radioviļņiem. Datori reģistrē molekulu aktivitāti un pārveido to attēlos.

Gadograf tiek piedāvāts kā šķīdums intravenozām injekcijām. Zāles lieto tikai diagnostikas vajadzībām.

2. PIRMS GADOGRAF IEVADĪŠANAS

Nelietojiet GADOGRAF šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret gadobutrolu vai kādu citu Gadograf sastāvdaļu (skat. "Ko Gadograf satur").

Īpaša piesardzība, lietojot GADOGRAF, nepieciešama šādos gadījumos

- ja Jums ir vai ir bijusi alerģija (piemēram, siena drudzis, nātrene) vai astma
- ja Jums iepriekš bijusi reakcija pret kontrastvielu
- ja Jums ir izteikti nieru funkciju traucējumi
- ja Jums ir nopietna sirds un asinsvadu slimība
- ja Jums ir zems kālija līmenis asinīs
- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenē ir bijuši sirds ritma traucējumi (pagarināta QT intervāla sindroms)
- ja Jums ir bijuši sirds ritma vai sirds darbības traucējumi pēc zāļu lietošanas
- ja Jums ir smadzeņu slimība ar krampjiem vai arī citas nervu sistēmas slimības

Pirms Gadograf saņemšanas pastāstiet savam ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jūsu ārsts izlems vai paredzētā izmeklēšana ir iespējama.

- Pēc Gadograf lietošanas var būt alerģijai līdzīgas reakcijas. Iespējamās smagas reakcijas. Novērotas arī vēlīnas reakcijas (pēc stundām vai dienām) (skatīt apakšpunktu 4 "Iespējamās blakusparādības").

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds ritma noteicējs vai arī Jūsu ķermenī ir citi implantanti vai dzelzi saturoši klipši.
- Ja Jums ir mazāk par 18 gadiem, Gadograf lietošana nav ieteicama

Citu zāļu lietošana

- Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas īpaši attiecas uz šādām zālēm, kas maina sirdsdarbības ritmu vai ātrumu.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pastāstiet savam ārstam, ja esat stāvoklī vai varētu būt stāvoklī, jo Gadograf nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav atzīts par absolūti nepieciešamu.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt. Zīdīšana jāpārtrauc uz vismaz 24 stundām pēc Gadograf ievadīšanas.

Svarīga informācija par kādu no Gadograf sastāvdaļām

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā (balstoties uz vidējo nepieciešamo daudzumu 70 kg smagai personai), t.i. būtībā ir ‘bez-nātrija’.

3. KĀ LIETOT GADOGRAF

Ārsts ar mazu adatu injicē Gadograf vēnā. Gadograf tiks ievadīts tieši pirms MR izmeklēšanas.

Pēc injekcijas izdarīšanas Jūs novēros vismaz 30 minūtes.

Pareizā Gadograf deva, kas piemērota tieši Jums, būs atkarīga no Jūsu ķermeņa svara un izmeklējamā reģiona:

Parasti pietiek ar vienu injekciju 0,1 mililitrs Gadograf uz kg ķermeņa svara (tas nozīmē, ka personai, kuras svars ir 70 kg, vajadzēs 7 mililitrus). Maksimāli var ievadīt 0,3 mililitrus Gadograf uz kg ķermeņa svara.

Sīkāka informācija par Gadograf ievadīšanu un sagatavošanu lietošanai dota lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat saņēmis GADOGRAF vairāk kā noteikts:

Pārdozēšana ir maz iespējama. Ja tā notiks, ārsts ārstēs jebkurus izraisītos simptomus. Dažos gadījumos viņš pārbaudīs vai Jūsu sirds un nieru darbība nav traucēta.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, Gadograf var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zemāk norādītas iespējamās blakusparādības, sakārtotas pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādas kategorijas:

Retāk: varētu novērot 1-10 gadījumos no katriem 1000 pacientiem

Reti: varētu novērot 1-10 gadījumos no katriem 10000 pacientiem

Blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos pirms Gadograf reģistrēšanas:

Retāk	Reti
Galvassāpes	Ožas traucējumi
Reibonis	Elpošanas grūtības
Nejutīgums un tirpšana	Vemšana
Garšas sajūtas traucējumi	Nātrene
Slikta dūša	Ādas izsitumi
Asinsvadu paplašināšanās	Zems asinsspiediens
Sāpes injekcijas vietā	Alerģijai līdzīga reakcija
Reakcija injekcijas vietā	

Gadograf injekcijas laikā vai pēc tās retāk novēroja īslaicīgu viegli vai mēreni izteiktu aukstuma, karstuma vai sāpju sajūtu injekcijas vietā.

Ja Gadograf netiek injicēts vēnā, bet apkārtējos audos, tas var izraisīt vietējas sāpes, kas ilgst līdz dažām minūtēm.

Pēc Gadograf reģistrēšanas tika ziņots par papildu blakusparādībām:

Reti
Sirds apstāšanās, paātrināta sirdsdarbība
Samaņas zudums, krampji
Konjunktivīts, plakstiņu tūska
Ģībonis, pietūkums
Elpošanas grūtības (bronhospazms, rīkles tūska), elpošanas apstāšanās, zilas lūpas, klepus, šķavas
Sejas pietūkums, pastiprināta svīšana, nieze, ādas apsārtums
Karstuma sajūta, vispārēja slikta pašsajūta
Smaga alerģijai līdzīga reakcija (šoks)

Tāpat kā citu gadolīniju saturošu kontrastvielu gadījumā, retos gadījumos var vērot **alerģijai līdzīgas reakcijas** (paaugstināta jutība un anafilakse), ieskaitot smagi izteiktas reakcijas (šoks), kam var būt nepieciešama nekavējoša medicīniska iejaukšanās. Vieglis sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, klepus, nieze, tekošs deguns, šķavas un nātrene var būt smagas alerģiskas reakcijas pirmās pazīmes.

Nekavējoties pastāstiet MR nodaļas personālam, ja Jūs novērojat kādu no šīm pazīmēm vai Jums ir grūti elpot.

Retos gadījumos novērotas vēlīnas alerģijai līdzīgas reakcijas, kas parādās vairākas stundas vai vairākas dienas pēc Gadograf ievades. Ja tas notiek ar Jums, pastāstiet savam ārstam vai radiologam.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai radiologam.

5. KĀ UZGLABĀT GADOGRAF

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot Gadograf pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo medikamentu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko GADOGRAF satur

- Aktīvā viela ir 604,72 mg gadobutrola, kas atbilst 1 mmol/ml
- Citas sastāvdaļas ir kalcibutrola nātrijs, trometamols, sāļsskābe un ūdens injekcijām

1 pilnšļirce ar 5,0 ml šķīduma satur 3023 mg gadobutrola.

1 pilnšļirce ar 7,5 ml šķīduma satur 4535 mg gadobutrola.

1 pilnšļirce ar 10 ml šķīduma satur 6047 mg gadobutrola.

1 pilnšļirce ar 15 ml šķīduma satur 9070 mg gadobutrola.

1 pilnšļirce ar 20 ml šķīduma satur 12094 mg gadobutrola.

GADOGRAF ārējais izskats un iepakojums

Gadograf ir dzidrs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums. Iepakojumi satur:

1 vai 5 pilnšļirces ar 5, 7,5, 10 ml šķīduma injekcijām (10 ml pilnšļircē)

1 vai 5 pilnšļirces ar 15 ml šķīduma injekcijām (17 ml pilnšļircē)

1 vai 5 pilnšļirces ar 20 ml šķīduma injekcijām

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

[Aizpilda nacionāli]

Ražotājs:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlīne, Vācija

Tālrunis: +49 30 468-1111

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Vācija	Gadograf
Spānija	Gadograf

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}. [Aizpilda nacionāli]

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

- Pirms injekcijas

Šīs zāles ir dzidrs šķidrums, bezkrāsains vai gaiši dzeltenā krāsā. Pirms lietošanas tas vizuāli jānovērtē.

Gadograf nedrīkst lietot, ja novērojamas izteiktas krāsas izmaiņas, parādās vielas daļiņas vai iepakojums ir sabojāts.

- Sagatavošana lietošanai

Gadograf nedrīkst ievilkt no flakona šļircē ātrāk kā tieši pirms lietošanas. Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotā kontrastviela ir jāiznīcina.

Vienas izmeklēšanas laikā neizlietotais šķīdums jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Sīkāka informācija par Gadograf lietošanu dota lietošanas instrukcijas apakšpunktā 3.