

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODANIA, PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH
POSIADAJĄCYCH POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
DE - Niemcy	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Do stosowania dożylnego
DE - Niemcy	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Roztwór do wstrzykiwań w napełnionej fabrycznie strzykawce	Do stosowania dożylnego
ES - Hiszpania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Roztwór do wstrzykiwań	Do stosowania dożylnego
ES - Hiszpania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Roztwór do wstrzykiwań w napełnionej fabrycznie strzykawce	Do stosowania dożylnego

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

CAŁOŚCIOWE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU GADOBUTROL

1. Wstęp i kontekst

Preparat Gadograf zawiera gadobutrol, neutralny makrocykliczny kompleks gadolinu o właściwościach wzmacniania kontrastu, stosowany w obrazowaniu za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI). MRI jest szeroko stosowaną techniką do oceny i wykrywania rozszianych chorób wątroby, jak również do dokładniejszego opisywania ogniskowych zmian w wątrobie. Środki kontrastowe oparte na Gd są często podawane przed dynamicznym MRI wątroby ze wzmocnieniem kontrastu i mogą one ułatwiać zarówno wykrywanie, jak i klasyfikację ogniskowych zmian w wątrobie.

W patologich dotyczących nerek techniki MRI zyskują coraz większe znaczenie, szczególnie w połączeniu ze środkiem kontrastowym, który umożliwia ocenę różnych stanów perfuzji nerek. Po dożylnym podaniu preparatu Gadograf w bolusie, MRI pozwala uzyskać ważne informacje na temat hiper- lub hipoperfuzji narządów oraz zmian, co umożliwia skuteczniejsze różnicowanie procesów patologicznych oraz opisanie masy nerek, jak również ustalenie stadium zaawansowania nowotworów nerek.

Preparat Gadograf składa się z nieswoistych, zewnątrzkomórkowych związków chelatowych gadolinu o niskiej masie cząsteczkowej i ma postać roztworu zawierającego 1,0 mmol gadolinu/ml, o osmolalności 1603 mosmol/kg H₂O w 37°C. Preparat Gadograf był pierwszym paramagnetycznym środkiem kontrastowym opracowanym w postaci roztworu o stężeniu molowym 1,0, co wymaga mniejszej objętości podawanego preparatu zawierającego większą dawkę.

Gadograf 1.0 mmol/ml (INN gadobutrol) został zatwierdzony dla wskazania „**Kontrastowe wzmocnienie obrazu rezonansu magnetycznego czaszki i kręgosłupa**” (MRI) w Niemczech w styczniu 2000 r., a następnie w lipcu 2001 r. w Hiszpanii, w drodze procedury wzajemnego uznania. W listopadzie 2003 r. wskazanie rozszerzono o „**Kontrastowe wzmocnienie w angiografii rezonansu magnetycznego**” (CE-MRA).

2. Procedura przekazania

W czerwcu 2005 r. w Niemczech jako RMS (Referencyjnym państwie członkowskim) rozpoczęła się procedura MR (wzajemnego uznania) dotycząca zmiany typu II w celu dodania wskazania „**Wzmocnienia kontrastu w MRI innych okolic ciała: wątroby, nerki**” oraz następującego dawkowania i sposobu podawania/dawek: „**CE-MRI innych okolic ciała: Zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 0,1 mmol na kilogram masy ciała (mmol/kg MC). Odpowiada to 0,1 ml/kg masy ciała roztworu 1,0 M**”.

Procedurę wzajemnego przekazania (MRP) została zakończona w 221 dniu procedury, 9 maja 2006 r., zatwierdzeniem proponowanego wskazania i włączeniem wyników badań obrazowania wątroby i nerek do punktu 5.1.

Po zatwierdzeniu Hiszpania zgłosiła poważne zastrzeżenie dotyczące sformułowania wskazania, gdyż uznała, że zatwierdzone wskazanie ani nie odzwierciedla badanej populacji w dwóch głównych badaniach przedłożonych dla tej zmiany dotyczącej preparatu Gadograf, ani też kontekstu klinicznego, dla którego wykazano taką samą dokładność diagnostyczną preparatu Gadograf i produktu porównawczego.

Po finalizacji procedury, Hiszpańska Agencja Leków i Produktów Leczniczych skierowała sprawę do CHMP do arbitrażu na podstawie art. 36 ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE.

Po rozważeniu podstaw do złożenia odwołania w tej sprawie, podczas posiedzenia plenarnego w maju 2006 r. CHMP zażądał od podmiotu odpowiedzialnego ustosunkowania się do głównego zastrzeżenia dotyczącego zdrowia publicznego i przyjął listę pytań. Podmiot odpowiedzialny został poproszony o odpowiedź na następujące pytania:

- 1) Aktualne wskazanie nie odzwierciedla ani badanej populacji w dwóch głównych badaniach przedłożonych dla tej zmiany dotyczącej preparatu Gadograf, ani też kontekstu klinicznego, dla którego wykazano taką samą dokładność diagnostyczną preparatu Gadograf i produktu porównawczego. Ze względu na to, że w dwóch głównych badaniach uczestniczyli tylko pacjenci z uzasadnionym podejrzeniem lub dowodami na ogniskową chorobę wątroby lub nerek uzyskanymi za

pomocą innych badań diagnostycznych lub histopatologicznych, zatwierdzone wskazanie powinno odzwierciedlać badaną populację, a nie populację ogólną wszystkich pacjentów, u których wykonuje się badanie MRI wątroby lub nerek ze wzmocnieniem kontrastu. Ponadto, sformułowanie wskazania powinno także odzwierciedlać kontekst kliniczny, dla którego wykazano, że preparat Gadograf posiada taką samą dokładność diagnostyczną, jak preparat porównawczy, to jest umożliwia dokładne zlokalizowanie co najmniej jednej zmiany złośliwej w wątrobie lub nerkach u danego pacjenta na podstawie obrazów z badania MR przed podaniem i po podaniu kontrastu.

„Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) ze wzmocnieniem kontrastu u pacjentów z uzasadnionym podejrzeniem lub dowodami na ogniskową chorobę wątroby lub nerek uzyskanymi za pomocą innych badań diagnostycznych lub histopatologicznych, w celu prawidłowej lokalizacji zmian złośliwych w wątrobie lub nerkach”.

- 2) Wnioskowanego wskazania nie można zatwierdzić dla populacji pediatrycznej osób w wieku poniżej 18 roku życia, gdyż w przedstawionych badaniach głównych nie są dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Gadograf w badaniach MRI ze wzmocnieniem kontrastu w tej populacji. Podmiot odpowiedzialny musi umieścić następujące zdanie w punkcie 4.2:
„Gadograf nie jest zalecany do stosowania u osób poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności..”
- 3) Podmiot odpowiedzialny został poproszony o dostarczenie informacji na temat przydatności klinicznej w/w preparatu we wnioskowanym wskazaniu (bezpośrednio lub pośrednio), zgodnie z punktami rozpatrywanymi w ocenie środków diagnostycznych (CPMP/EWP/1119/98). Jednym z wymagań dla dopuszczenia środka diagnostycznego jest wykazanie istotnego wpływu na myślenie diagnostyczne w kontekście klinicznym, w którym test ma być stosowany, chyba że wpływ taki można wykazać pośrednio lub historycznie. Nie jest oczywiste, czy dokładna informacja diagnostyczna *per se* jest korzystna, więc wniosek o dopuszczenie powinien zawierać potwierdzenie, że na podstawie bezpośredniej oceny tego aspektu w przedstawionych badaniach klinicznych lub w badaniach historycznych opisanych w opublikowanej literaturze naukowej informacja ta jest przydatna klinicznie.

3. Dyskusja

Dnia 29 września 2006 r. podmiot odpowiedzialny przekazał CHMP swoją odpowiedź na listę pytań. W odniesieniu do pytania 1) przyznaje, że populacja pacjentów ocenianych w badaniach głównych posiada pewne ograniczenia w porównaniu z ogólną przewidywaną populacją pacjentów, u których wykonuje się CE-MRI, lecz ograniczenia te są wynikiem wymagań metodologicznych dotyczących odpowiedniego wykazania skuteczności diagnostycznej badań MRI ze wzmocnieniem kontrastu za pomocą preparatu Gadograf w badaniach głównych. W odniesieniu do pytania 2) podmiot odpowiedzialny przyznał, że preparatu Gadograf nie badano odpowiednio dla żadnego z zatwierdzonych wskazań (w tym nowego wskazania: „badania MRI wątroby i nerek ze wzmocnieniem kontrastu”) u pacjentów poniżej 18 lat.

Po rozważeniu odpowiedzi przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny i ocenianej przez Sprawozdawców, 16 listopada 2006 r. CHMP przyjął prośbę o dodatkowe informacje, w której podmiot odpowiedzialny został poproszony o dodatkowe wyjaśnienie kwestii przydatności klinicznej oraz ustosunkowanie się do proponowanych sformułowań dotyczących wskazań w punkcie 4.1 i dawkowania w punkcie 4.2 ChPL.

W odpowiedzi podmiot odpowiedzialny przedstawił kwestię przydatności klinicznej, porównując badania MRI ze wzmocnieniem kontrastu uzyskanym za pomocą preparatu Gadograf z badaniami ze wzmocnieniem kontrastu uzyskanym za pomocą preparatu Magnevist i podkreślił skuteczność diagnostyczną preparatu Gadograf. Ponadto podmiot odpowiedzialny zgodził się na następujące sformułowania zaproponowane przez CHMP:

Punkt 4.1 (Wskazania):

„Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub nerek ze wzmocnieniem kontrastu u pacjentów z uzasadnionym podejrzeniem lub dowodami na ogniskową chorobę wątroby lub nerek w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodne lub złośliwe”.

Punkt 4.2 (Dawkowanie):

„Gadograf nie jest zalecany do stosowania u osób poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności..”

4. Wnioski

Ze względu na zadowalające rozwiązanie kwestii przydatności klinicznej i wyrażenie zgody przez podmiot odpowiedzialny na proponowane sformułowanie, CHMP wyraża opinię, iż dostarczone dane pozwalają na wniosek, że – na podstawie głównych badań klinicznych, porównujących badania MRI ze wzmocnieniem kontrastu uzyskanym za pomocą preparatów Gadograf i Magnevist – w odpowiedni sposób wykazano skuteczność diagnostyczną preparatu Gadograf dla klasyfikacji ogniskowych zmian w wątrobie lub nerkach jako łagodnych lub złośliwych, jak również bezpieczeństwo klinicznego preparatu Gadograf.

Podmiot odpowiedzialny uaktualnił punkty 4.1 i 4.2 ChPL zgodnie z wnioskiem CHMP.

PODSTAWY DO ZMIAN CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że

- Komitet rozważył odwołanie złożone na podstawie art. 36 ust. 1 Dyrektywy 2001/83/WE w aktualnie obowiązującej wersji w sprawie preparatu Gadograf pod różnymi nazwami wyszczególnionymi w Aneksie I;
- CHMP uznał, że następujące dodatkowe informacje: ***„Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wątroby lub nerek ze wzmocnieniem kontrastu u pacjentów z uzasadnionym podejrzeniem lub dowodami na ogniskowe zmiany w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodne lub złośliwe.”*** można uznać dla preparatu Gadograf.

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany (rozszerzenie wskazania) w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, przedstawionej w Aneksie III dla preparatu Gadograf pod różnymi nazwami (patrz Aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 604,72 mg gadobutrolu (co odpowiada 1,0 mmol gadobutrolu zawierającego 157,25 mg gadolinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Właściwości fizyko-chemiczne:

Osmolalność w temperaturze 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Lepkość w temperaturze 37°C: 4,96 mPa·s

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Wzmocnienie kontrastowe w badaniu rezonansu magnetycznego głowy i rdzenia kręgowego (NMR)

Wzmocnienie kontrastowe w badaniu wątroby i nerek metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z istotnym podejrzeniem lub rozpoznaniem zmian ogniskowych w celu klasyfikacji tych zmian jako łagodne lub złośliwe. Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (CE-MRA – Contrast enhancement in Magnetic Resonance Angiography)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Gadograf powinien być podawany tylko przez lekarza posiadającego doświadczenie w wykonywaniu badań techniką rezonansu magnetycznego.

- Informacje ogólne

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Badanie NMR ze wzmocnieniem kontrastowym można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (krótco po wstrzyknięciu w zależności od zastosowanych sekwencji impulsu i protokołu badania).

Optymalne kontrastowanie występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku badania angiograficznego (ang. contrast enhanced MR angiography CE-MRA) i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu Gadograf w przypadku oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej/tkanki). Wzmocnienie tkankowe utrzymuje się zwykle do 45 minut po wstrzyknięciu produktu Gadograf.

Do badań ze wzmocnieniem kontrastowym szczególnie przydatne jest skanowanie w sekwencji T1-zależnej.

Jeśli to możliwe, środek kontrastowy należy podać choremu donaczyniowo w pozycji leżącej. Po podaniu środka należy obserwować chorego przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że w tym okresie występuje większość działań niepożądanych.

- Dawkowanie
- Dorośli

Badanie OUN:

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,1 mmol na kg masy ciała (mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 ml/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Jeśli pomimo ujemnego wyniku badania NMR nadal istnieje istotne kliniczne podejrzenie obecności zmiany chorobowej lub jeśli uzyskanie dokładniejszych informacji może wpłynąć na leczenie chorego, można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu do dawki maksymalnej 0,2 mmol/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.

Badanie wątroby i nerek:

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,1 mmol na kg masy ciała (mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 ml/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Badanie CE-MRA angiograficzne:

Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. FOV): 7,5 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,1-0,15 mmol/kg mc.).

Obrazowanie >1 pola widzenia (ang. FOV): 15 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,2-0,3 mmol/kg mc.).

- Dzieci

Gadograf nie jest zalecany do stosowania u osób poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Gadograf nie należy stosować u chorych z niewyrównaną hipokaliemią. U chorych z ciężką chorobą układu krążenia produkt Gadograf należy podawać tylko po starannej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ aktualnie dostępne są tylko ograniczone dane.

Produkt Gadograf należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u chorych:

- z rozpoznany wrodzonym zespołem wydłużonego QT lub obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku wrodzonego zespołu wydłużonego QT
- z udokumentowanymi zaburzeniami rytmu, które wystąpiły po stosowaniu produktów leczniczych wydłużających okres repolaryzacji mięśnia sercowego
- zażywających aktualnie produkt leczniczy wydłużający okres repolaryzacji mięśnia sercowego, np. leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Nie można wykluczyć możliwości wywołania przez produkt Gadograf zaburzeń rytmu o typie torsade de pointes u poszczególnych osób (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Ze względu na opóźnioną eliminację środków kontrastowych u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy bardzo starannie rozważyć korzyści i ryzyko u takich chorych. W szczególnie ciężkich przypadkach zaleca się usunięcie produktu Gadograf z organizmu przy zastosowaniu hemodializy pozaustrojowej: w celu usunięcia środka z organizmu należy wykonać co najmniej 3 dializy w ciągu 5 dni od wstrzyknięcia.

Badania kliniczne przeprowadzone w ograniczonej grupie chorych nie wykazały zaburzenia czynności nerek. Dane są zbyt ograniczone, aby wykluczyć możliwość występowania działania toksycznego na nerki lub nasilenia zaburzenia czynności nerek.

Podczas stosowania produktu Gadograf obowiązują również standardowe wymagania dotyczące bezpieczeństwa badań rezonansu magnetycznego, zwłaszcza wykluczenie materiałów ferromagnetycznych.

Reakcje nadwrażliwości zgłaszane w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin były także obserwowane po podaniu produktu Gadograf. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do produktów leczniczych i odpowiedniej aparatury (np. rurka intubacyjna i respirator) w celu niezwłocznej reakcji w sytuacjach nagłych.

U chorych ze skłonnością do alergii decyzję o zastosowaniu produktu Gadograf należy podjąć po szczególnie starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Rzadko obserwowano opóźnione reakcje anafilaktoidalne (po upływie godzin lub dni).

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, u chorych z niskim progami drgawkowym konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności.

Wstrzykiwanie produktu Gadograf do żył o małym świetle niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania gadobutrolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zastosowanie wielokrotnych podań gadobutrolu tylko w dawkach toksycznych dla matek (8 do 17 razy większych od dawek diagnostycznych) spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego i śmiertelność zarodków bez obecności działania teratogennego. Potencjalne zagrożenie dla człowieka w przypadku jednorazowego podania nie jest znane.

Produktu Gadograf nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dotychczas nie przeprowadzono badań u ludzi odnośnie przenikania produktu Gadograf do mleka kobiet. Małe ilości gadobutrolu przenikają do mleka u zwierząt (poniżej 0,01 % podanej dawki). Nie należy karmić piersią przez co najmniej 24 godziny po podaniu gadobutrolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują „rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)” lub „niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Działania niepożądane z danych uzyskanych w badaniach klinicznych (obejmujących ponad 2900 pacjentów)	Inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i i narządów	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
zaburzenia serca			zatrzymanie akcji serca, tachykardia
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	omamy węchowe	utrata przytomności, drgawki
zaburzenia oka			zapalenie spojówek, obrzęk powiek
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i i śródpiersia		duszność	zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, sinica, obrzęk części ustnej gardła, kaszel, kichanie
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka wysypka	obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
zaburzenia naczyniowe	rozszerzenie naczyń	niedociśnienie	zapaść krążeniowa, nagłe zaczerwienienie twarzy
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu wstrzyknięcia reakcja w miejscu wstrzyknięcia		uczucie gorąca, złe samopoczucie
zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktoidalna	wstrząs anafilaktoidalny

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Niezbyt często obserwowano krótkotrwałe łagodne lub umiarkowane uczucie zimna, gorąca lub ból w miejscu wstrzyknięcia związane z nakłuciem żyły lub wstrzyknięciem środka kontrastowego.

Pozanaczyniowe wstrzyknięcie produktu Gadograf może spowodować miejscowe dolegliwości bólowe utrzymujące się kilka minut.

Reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, wysypka, rozszerzenie naczyń) występowały niezbyt często i zwykle miały przebieg łagodny lub umiarkowany. Rzadko mogą występować reakcje anafilaktoidalne i aż do wstrząsu włącznie. Rzadko obserwowano opóźnione reakcje anafilaktoidalne (po upływie godzin lub dni) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości występowały częściej u chorych z predyspozycją do chorób alergicznych.

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna jednorazowa dawka dobową testowaną u ludzi wynosi 1,5 mmol gadobutrolu/kg mc.. Dotychczas nie obserwowano objawów intoksykacji wynikających z przedawkowania produktu w trakcie stosowania klinicznego.

Ze względu na potencjalny wpływ produktu Gadograf na repolaryzację mięśnia sercowego w przypadku przedawkowania mogą występować zaburzenia rytmu serca. W ramach środków ostrożności zaleca się monitorowanie czynności układu krążenia (w tym EKG) i kontrolę czynności nerek.

W przypadku przedawkowania produkt Gadograf można usunąć z organizmu przez dializę zewnątrzustrojową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: V08C A09

Paramagnetyczne środki kontrastowe..

Effekt wzmocnienia kontrastowego uzyskuje się dzięki gadobutrolowi, niejonowemu związkowi składającemu się z gadolinu (III) i makrocyclicznego podstawnika kwasu dihydroksyhydroksymetylopropylo-tetraazacyklododekano-trioctowego (butrol).

W dawkach klinicznych gadobutrol prowadzi do skrócenia czasów relaksacji protonów w wodzie obecnej w tkankach. Przy indukcji 0,47 T (20 MHz), pH 7 i temperaturze 40°C efekt paramagnetyczny (relaksacyjność), określony na podstawie wpływu na czas relaksacji spin-sieć (T1), wynosi około 3,6 l/mmol/s, oraz czasu relaksacji spin-spin (T2) wynosi około 4 l/mmol/s. W zakresie od 0,47 do 2,0 Tesli relaksacyjność wykazuje jedynie niewielką zależność od natężenia pola magnetycznego.

Gadobutrol nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg i z tego względu nie ulega kumulacji w zdrowej tkance mózgowej lub w zmianach przebiegających z nieuszkodzoną barierą krew-mózg. Wysokie stężenia miejscowe gadobutrolu powodują obniżenie mocy sygnału w sekwencji T2.

W badaniu głównym (*pivotal*) fazy III dotyczącym wątroby średnia czułość wykrywania zmian i klasyfikacji zmian w wątrobie podejrzewanych o charakter złośliwy w przypadku łącznej oceny badań NMR przed i po podaniu środka kontrastowego u chorych, u których zastosowano produkt Gadograf, wynosiła 79 % przy swoistości równej 81 % (analiza przypadków).

W badaniu głównym fazy III dotyczącym nerek średnia czułość klasyfikacji łagodnych i złośliwych zmian w nerkach wynosiła 91 % (analiza przypadków) i 85 % (analiza zmian). Średnia swoistość w analizie przypadków wynosiła 52 % i w analizie zmian – 82 %.

Zwiększenie czułości w przypadku porównania badania NMR przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań NMR przed i po podaniu środka kontrastowego u chorych, którym podawano produkt Gadograf wynosiło 33 % w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków) i 18 % w badaniu osób z chorobą nerek (analiza przypadków i analiza zmian). Zwiększenie swoistości w przypadku porównania samego badania NMR przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań NMR przed i po podaniu

środka kontrastowego wynosiło 9 % w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków), natomiast w grupie osób z chorobą nerek nie obserwowano zwiększenia swoistości (analiza przypadków i analiza zmian). Wszystkie wyniki są wynikami średnimi uzyskanymi z badań, w których osoby oceniające badanie NMR nie miały dostępu do danych pacjentów ani szczegółów badania (ang. blinder reader studies).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym gadobutrol podlega szybkiej dystrybucji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej.

Wiązanie produktu leczniczego z białkami osocza jest nieistotne.

Parametry farmakokinetyczne gadobutrolu u ludzi są proporcjonalne do dawki. Przy dawkach do 0,4 mmol gadobutrolu/kg mc. stężenie w osoczu spada po fazie wczesnej dystrybucji przy średnim końcowym okresie półtrwania 1,8 godziny (1,3 – 2,1 godzin), co równa się szybkości eliminacji nerkowej. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg mc. średnie stężenie w osoczu wynosiło 0,59 mmol gadobutrolu/l osocza po 2 minutach od wstrzyknięcia i 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza po 60 minutach od wstrzyknięcia. Eliminacji nerkowej podlega w ciągu dwóch godzin ponad 50 % i w ciągu 12 godzin ponad 90 % (lub 92 %) podanej dawki. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg mc. średnio $100,3 \pm 2,6$ % dawki było wydalone w ciągu 72 godzin po podaniu produktu. Klirens nerkowy gadobutrolu u osób zdrowych wynosi 1,1 do 1,7 ml/min/kg i jest podobny do klirensu nerkowego insuliny, co oznacza, że gadobutrol jest głównie eliminowany na drodze filtracji kłębuszkowej. Mniej niż 0,1 % dawki ulega eliminacji z kałem. W osoczu i w moczu nie stwierdzono żadnych metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wielokrotne dawkowanie w badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego u szczurów i zwiększenie śmiertelności zarodków u małp i królików tylko przy dawkach toksycznych dla matki (8 to 17 razy większe od dawki diagnostycznej). Nie wiadomo, czy działania te mogą występować również przy jednokrotnym podaniu.

Wpływ na układ krążenia obserwowany u zwierząt (psy) przy poziomie ekspozycji podobnym (0,25 mmol/kg) i większym (1,25 mmol/kg) od maksymalnego poziomu ekspozycji objawiał się zależnym od dawki przemijającym zwiększeniem ciśnienia krwi (zwiększenie odpowiednio o 5 % i 10 %, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sól fizjologiczną) i kurczliwości mięśnia sercowego (zwiększenie odpowiednio o 5 % i 16 % w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sól fizjologiczną). Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w zakresie układu krążenia oraz badania kliniczne pierwszej fazy wykazały działanie produktu Gadograf polegające na blokowaniu kanałów potasowych w sercu i wpływie na okres repolaryzacji mięśnia sercowego przy podawaniu dawek 3- do 8-krotnie przekraczających standardowe dawki dla pacjentów. Z tego względu nie można wykluczyć wywołania przez produkt Gadograf zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* u poszczególnych chorych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu kalkobutrol
trometamol
kwas solny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu leczniczego w opakowaniach do sprzedaży wynosi:
3 lata

Okres trwałości po pierwszym otwarciu opakowania:

Każdy roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

W temperaturze pokojowej stabilność chemiczna i fizyczna roztworu przygotowanego do stosowania wynosi 24 godziny. Z punktu widzenia mikrobiologicznego produkt należy zastosować niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie wykorzystany niezwłocznie, za ustalenie okresu i warunków przechowywania produktu w trakcie używania odpowiada użytkownik; nie powinny one zwykle przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8 °C, jeśli otwarcie nie nastąpiło w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Poniższa informacja dotyczy butelki do infuzji o pojemności 65 ml:

Po otwarciu butelki do infuzji w warunkach aseptycznych produkt Gadograf zachowuje stabilność w temperaturze pokojowej przez co najmniej 8 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu produktu jałowego po jego otwarciu zostały opisane w punkcie 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutyłowy) i wieczkiem z kołnierzem z dwustronnie emaliowanego czystego aluminium zawierająca 7,5 ml, 15 ml lub 30 ml roztworu do wstrzykiwań.

Jedna butelka do infuzji (szkło typu II) z korkiem (elastomer chlorobutyłowy) i wieczkiem z kołnierzem z dwustronnie emaliowanego czystego aluminium zawierająca 65 ml roztworu do wstrzykiwań.

Rozmiary opakowań:

1 i 10 fiolek

1 i 10 butelek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem niniejszy produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia opakowania.

Produkt Gadograf można pobrać do strzykawki tylko bezpośrednio przed użyciem. Środek kontrastowy niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

Poniższa informacja dotyczy również butelki do infuzji o pojemności 65 ml:

Środek kontrastowy należy podawać przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza. Po każdym badaniu należy wymienić rurkę łączącą wstrzykiwacz i pacjenta (rurka łącząca pacjenta).

Po upływie 8 godzin należy wyrzucić roztwór środka kontrastowego pozostały w butelce, rurki łączące i wszystkie jednorazowe elementy systemu wstrzykiwacza. Konieczne jest ponadto ściśle przestrzeganie wszystkich dodatkowych instrukcji producenta odpowiedniej aparatury.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Data ostatniego zatwierdzenia: 24.01.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzampułko-strzykawkach

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 604,72 mg gadobutrolu (co odpowiada 1,0 mmol gadobutrolu zawierającego 157,25 mg gadolinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Właściwości fizyko-chemiczne:

Osmolalność w temperaturze 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Lepkość w temperaturze 37°C: 4,96 mPa·s

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach

Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Wzmocnienie kontrastowe w badaniu rezonansu magnetycznego głowy i rdzenia kręgowego (NMR)

Wzmocnienie kontrastowe w badaniu wątroby i nerek metodą rezonansu magnetycznego u pacjentów z istotnym podejrzeniem lub rozpoznaniem zmian ogniskowych w celu klasyfikacji tych zmian jako łagodne lub złośliwe. Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (CE-MRA – Contrast enhancement in Magnetic Resonance Angiography)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Gadograf powinien być podawany tylko przez lekarza posiadającego doświadczenie w wykonywaniu badań techniką rezonansu magnetycznego.

- Informacje ogólne

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Badanie NMR ze wzmocnieniem kontrastowym można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (krótco po wstrzyknięciu w zależności od zastosowanych sekwencji impulsu i protokołu badania).

Optymalne kontrastowanie występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku badania angiograficznego (ang. contrast enhanced MR angiography CE-MRA) i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu Gadograf w przypadku oceny centralnego układu nerwowego (OUN) (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej/tkanki). Wzmocnienie tkankowe utrzymuje się zwykle do 45 minut po wstrzyknięciu produktu Gadograf.

Do badań ze wzmocnieniem kontrastowym szczególnie przydatne jest skanowanie w sekwencji T1.

Jeśli to możliwe, środek kontrastowy należy podać choremu donaczyniowo w pozycji leżącej. Po podaniu środka należy obserwować chorego przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że w tym okresie występuje większość działań niepożądanych.

- Dawkowanie
- Dorośli

Badanie OUN:

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,1 mmol na kg masy ciała (mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 ml/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Jeśli pomimo ujemnego wyniku badania NMR nadal istnieje istotne kliniczne podejrzenie obecności zmiany chorobowej lub jeśli uzyskanie dokładniejszych informacji może wpłynąć na leczenie chorego, można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu do dawki maksymalnej 0,2 mmol/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.

Badanie wątroby i nerek:

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,1 mmol na kg masy ciała (mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 ml/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Badanie CE-MRA angiograficzne:

Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. FOV): 7,5 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,1-0,15 mmol/kg mc.).

Obrazowanie >1 pola widzenia (ang. FOV): 15 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,2-0,3 mmol/kg mc.).

- Dzieci

Gadograf nie jest zalecany do stosowania u osób poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Gadograf nie należy stosować u chorych z niewyrównaną hipokaliemią. U chorych z ciężką chorobą układu krążenia produkt Gadograf należy podawać tylko po starannej ocenie korzyści i ryzyka, ponieważ aktualnie dostępne są tylko ograniczone dane.

Produkt Gadograf należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności u chorych:

- z rozpoznanym wrodzonym zespołem wydłużonego QT lub obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku wrodzonego zespołu wydłużonego QT
- z udokumentowanymi zaburzeniami rytmu, które wystąpiły po stosowaniu produktów leczniczych wydłużających okres repolaryzacji mięśnia sercowego
- zażywających aktualnie produkt leczniczy wydłużający okres repolaryzacji mięśnia sercowego, np. leki antyarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol).

Nie można wykluczyć możliwości wywołania przez produkt Gadograf zaburzeń rytmu o typie torsade de pointes u poszczególnych osób (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Ze względu na opóźnioną eliminację środków kontrastowych u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy bardzo starannie rozważyć korzyści i ryzyko u takich chorych. W szczególnie ciężkich przypadkach zaleca się usunięcie produktu Gadograf z organizmu przy zastosowaniu hemodializy pozaustrojowej: w celu usunięcia środka z organizmu należy wykonać co najmniej 3 dializy w ciągu 5 dni od wstrzyknięcia.

Badania kliniczne przeprowadzone w ograniczonej grupie chorych nie wykazały zaburzenia czynności nerek. Dane są zbyt ograniczone, aby wykluczyć możliwość występowania działania toksycznego nerki lub nasilenia zaburzenia czynności nerek.

Podczas stosowania produktu Gadograf obowiązują również standardowe wymagania dotyczące bezpieczeństwa badań rezonansu magnetycznego, zwłaszcza wykluczenie materiałów ferromagnetycznych.

Reakcje nadwrażliwości zgłaszane w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin były także obserwowane po podaniu produktu Gadograf. Należy zapewnić bezpośredni dostęp do produktów leczniczych i odpowiedniej aparatury (np. rurka intubacyjna i respirator) w celu niezwłocznej reakcji w sytuacjach nagłych.

U chorych ze skłonnością do alergii decyzję o zastosowaniu produktu Gadograf należy podjąć po szczególnie starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Rzadko obserwowano opóźnione reakcje anafilaktoidalne (po upływie godzin lub dni).

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, u chorych z niskim progami drgawkowym konieczne jest zachowanie szczególnych środków ostrożności.

Wstrzykiwanie produktu Gadograf do żył o małym świetle niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania gadobutrolu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach zastosowanie wielokrotnych podań gadobutrolu tylko w dawkach toksycznych dla matek (8 do 17 razy większych od dawek diagnostycznych) spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego i śmiertelność zarodków bez obecności działania teratogennego. Potencjalne zagrożenie dla człowieka w przypadku jednorazowego podania nie jest znane.

Produktu Gadograf nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Dotychczas nie przeprowadzono badań u ludzi odnośnie przenikania produktu Gadograf do mleka kobiet. Małe ilości gadobutrolu przenikają do mleka u zwierząt (poniżej 0,01 % podanej dawki). Nie należy karmić przez co najmniej 24 godziny po podaniu gadobutrolu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują „rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)” lub „niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstotliwości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

	Działania niepożądane z danych uzyskanych w badaniach klinicznych (obejmujących ponad 2900 pacjentów)	Inne działania niepożądane zgłaszane spontanicznie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
zaburzenia serca			zatrzymanie akcji serca, tachykardia
zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	omamy węchowe	utrata przytomności, drgawki
zaburzenia oka			zapalenie spojówek, obrzęk powiek
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, sinica, obrzęk części ustnej gardła, kaszel, kichanie
zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka wysypka	Obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, świąd, rumień
zaburzenia naczyniowe	rozszerzenie naczyń	niedociśnienie	zapaść krążeniowa, nagłe zaczerwienienie twarzy
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból w miejscu wstrzyknięcia reakcja w miejscu wstrzyknięcia		uczucie gorąca, złe samopoczucie
zaburzenia układu immunologicznego		reakcja anafilaktoidalna	wstrząs anafilaktoidalny

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

Niezbyt często obserwowano krótkotrwale łagodne lub umiarkowane uczucie zimna, gorąca lub ból w miejscu wstrzyknięcia związane z nakłuciem żyły lub wstrzyknięciem środka kontrastowego.

Pozanaczyniowe wstrzyknięcie produktu Gadograf może spowodować miejscowe dolegliwości bólowe utrzymujące się kilka minut.

Reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywka, wysypka, rozszerzenie naczyń) występowały niezbyt często i zwykle miały przebieg łagodny lub umiarkowany. Rzadko mogą występować reakcje anafilaktoidalne i aż do wstrząsu włącznie. Rzadko obserwowano opóźnione reakcje anafilaktoidalne (po upływie godzin lub dni) (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości występowały częściej u chorych z predyspozycją do chorób alergicznych.

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna jednorazowa dawka dobową testowaną u ludzi wynosi 1,5 mmol gadobutrolu/kg mc.. Dotychczas nie obserwowano objawów intoksykacji wynikających z przedawkowania produktu w trakcie stosowania klinicznego.

Ze względu na potencjalny wpływ produktu Gadograf na repolaryzację mięśnia sercowego w przypadku przedawkowania mogą występować zaburzenia rytmu serca. W ramach środków ostrożności zaleca się monitorowanie czynności układu krążenia (w tym EKG) i kontrolę czynności nerek.

W przypadku przedawkowania produkt Gadograf można usunąć z organizmu przez dializę zewnątrzustrojową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: V08C A09

Paramagnetyczne środki kontrastowe.

Efekt wzmocnienia kontrastowego uzyskuje się dzięki gadobutrolowi, niejonowemu związkowi składającemu się z gadolinu (III) i makrocyklicznego podstawnika kwasu dihydroksyhydroksymetylopropylo-tetraazacyklododekano-trioctowego (butrol).

W dawkach klinicznych gadobutrol prowadzi do skrócenia czasów relaksacji protonów w wodzie obecnej w tkankach. Przy indukcji 0,47 T (20 MHz), pH 7 i temperaturze 40°C efekt paramagnetyczny (relaksacyjność), określony na podstawie wpływu na czas relaksacji spin-sieć (T1), wynosi około 3,6 l/mmol/s, oraz czasu relaksacji spin-spin (T2) wynosi około 4 l/mmol/s. W zakresie od 0,47 do 2,0 Tesli relaksacyjność wykazuje jedynie niewielką zależność od natężenia pola magnetycznego.

Gadobutrol nie przenika przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg i z tego względu nie ulega kumulacji w zdrowej tkance mózgowej lub w zmianach przebiegających z nieuszkodzoną barierą krew-mózg. Wysokie stężenia miejscowe gadobutrolu powodują obniżenie mocy sygnału w sekwencji T2.

W badaniu głównym (*pivotal*) fazy III dotyczącym wątroby średnia czułość wykrywania zmian i klasyfikacji zmian w wątrobie podejrzewanych o charakter złośliwy w przypadku łącznej oceny badań NMR przed i po podaniu środka kontrastowego u chorych, u których zastosowano produkt Gadograf, wynosiła 79 % przy swoistości równej 81 % (analiza przypadków).

W badaniu głównym fazy III dotyczącym nerek średnia czułość klasyfikacji łagodnych i złośliwych zmian w nerkach wynosiła 91 % (analiza przypadków) i 85 % (analiza zmian). Średnia swoistość w analizie przypadków wynosiła 52 % i w analizie zmian – 82 %.

Zwiększenie czułości w przypadku porównania badania NMR przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań NMR przed i po podaniu środka kontrastowego u chorych, którym podawano produkt Gadograf wynosiło 33 % w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków) i 18 % w badaniu osób z

chorobą nerek (analiza przypadków i analiza zmian). Zwiększenie swoistości w przypadku porównania samego badania NMR przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań NMR przed i po podaniu środka kontrastowego wynosiło 9 % w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków), natomiast w grupie osób z chorobą nerek nie obserwowano zwiększenia swoistości (analiza przypadków i analiza zmian). Wszystkie wyniki są wynikami średnimi uzyskanymi z badań, w których osoby oceniające badanie NMR nie miały dostępu do danych pacjentów ani szczegółów badania (ang. blinder reader studies).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym gadobutrol podlega szybkiej dystrybucji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Wiązanie produktu leczniczego z białkami osocza jest nieistotne.

Parametry farmakokinetyczne gadobutrolu u ludzi są proporcjonalne do dawki. Przy dawkach do 0,4 mmol gadobutrolu/kg mc. stężenie w osoczu spada po fazie wczesnej dystrybucji przy średnim końcowym okresie półtrwania 1,8 godziny (1,3 – 2,1 godzin), co równa się szybkości eliminacji nerkowej. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg mc. średnie stężenie w osoczu wynosiło 0,59 mmol gadobutrolu/l osocza po 2 minutach od wstrzyknięcia i 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza po 60 minutach od wstrzyknięcia. Eliminacji nerkowej podlega w ciągu dwóch godzin ponad 50 % i w ciągu 12 godzin ponad 90 % (lub 92 %) podanej dawki. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu/kg mc. średnio $100,3 \pm 2,6$ % dawki było wydalone w ciągu 72 godzin po podaniu produktu. Klirens nerkowy gadobutrolu u osób zdrowych wynosi 1,1 do 1,7 ml/min/kg i jest podobny do klirensu nerkowego insuliny, co oznacza, że gadobutrol jest głównie eliminowany na drodze filtracji kłębuszkowej. Mniej niż 0,1 % dawki ulega eliminacji z kałem. W osoczu i w moczu nie stwierdzono żadnych metabolitów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wielokrotne dawkowanie w badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego u szczurów i zwiększenie śmiertelności zarodków u małp i królików tylko przy dawkach toksycznych dla matki (8 to 17 razy większe od dawki diagnostycznej). Nie wiadomo, czy działania te mogą występować również przy jednokrotnym podaniu.

Wpływ na układ krążenia obserwowany u zwierząt (psy) przy poziomie ekspozycji podobnym (0,25 mmol/kg) i większym (1,25 mmol/kg) od maksymalnego poziomu ekspozycji objawiał się zależnym od dawki przemijającym zwiększeniem ciśnienia krwi (zwiększenie odpowiednio o 5 % i 10 %, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sól fizjologiczną) i kurczliwości mięśnia sercowego (zwiększenie odpowiednio o 5 % i 16 % w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sól fizjologiczną). Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa w zakresie układu krążenia oraz badania kliniczne pierwszej fazy wykazały działanie produktu Gadograf polegające na blokowaniu kanałów potasowych w sercu i wpływie na okres repolaryzacji mięśnia sercowego przy podawaniu dawek 3- do 8-krotnie przekraczających standardowe dawki dla pacjentów. Z tego względu nie można wykluczyć wywołania przez produkt Gadograf zaburzeń rytmu typu torsade de pointes u poszczególnych chorych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu kalcobutrol
trometamol kwas solny
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres trwałości

Okres trwałości produktu leczniczego w opakowaniach do sprzedaży wynosi:
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności przy przechowywaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 10 ml (szkło typu I) z korkiem tłoczka (elastomer chlorobutyłowy) i wieczkiem końcówki (elastomer chlorobutyłowy) zawiera 5 ml, 7,5 ml lub 10 ml roztworu do wstrzykiwań.

Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 17 ml (szkło typu I) z korkiem tłoczka (elastomer chlorobutyłowy) i wieczkiem końcówki (elastomer chlorobutyłowy) zawiera 15 ml roztworu do wstrzykiwań.

Jedna ampułko-strzykawka o pojemności 20 ml (szkło typu I) z korkiem tłoczka (elastomer chlorobutyłowy) i wieczkiem końcówki (elastomer chlorobutyłowy) zawiera 20 ml roztworu do wstrzykiwań.

Rozmiary opakowań:
1 i 5 ampułko-strzykawk

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem niniejszy produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.
Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia opakowania.
Produkt Gadograf można pobrać do strzykawki tylko bezpośrednio przed użyciem. Środek kontrastowy niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

Poniższa informacja dotyczy również butelki do infuzji o pojemności 65 ml:
Środek kontrastowy należy podawać przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza. Po każdym badaniu należy wymienić rurkę łączącą wstrzykiwacz i pacjenta (rurka łącząca pacjenta).
Po upływie 8 godzin należy wyrzucić roztwór środka kontrastowego pozostały w butelce, rurki łączące i wszystkie jednorazowe elementy systemu wstrzykiwacza. Konieczne jest ponadto ścisłe przestrzeganie wszystkich dodatkowych instrukcji producenta odpowiedniej aparatury.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Data ostatniego zatwierdzenia: 24.01.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Kartonik / Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań
Gadobutrol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera 604,72 mg gadobutrolu (co odpowiada 1,0 mmol gadobutrolu zawierającego 157,25 mg gadolinu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu kalkobutrol, trometamol, kwas solny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

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. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

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

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć niezwłocznie w ciągu 24 godzin (przy przechowywaniu w temperaturze 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć niezwłocznie w ciągu 24 godzin (przy przechowywaniu w temperaturze 2 – 8 °C) lub w ciągu 8 godzin (przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

13. NUMER SERII

{Numer} serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
I OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Kartonik / Opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Gadobutrol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ml zawiera 604,72 mg gadobutrolu (co odpowiada 1,0 mmol gadobutrolu zawierającego 157,25 mg gadolinu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu kalkobutrol, trometamol, kwas solny, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

{Numer} serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka 7,5 ml

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań
Gadobutrol
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}
Po pierwszym otwarciu produkt należy zużyć niezwłocznie w ciągu 24 godzin (przy przechowywaniu w temperaturze 2 – 8 °C).

4. NUMER SERII

{Numer} serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

7,5 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Ampulko-strzykawki (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Gadograf 1,0 mmol/ml roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Gadobutrol
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {MM/RRRR}

4. NUMER SERII

{Numer} serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Gadograf 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

Gadobutrol

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub osoby podającej produkt Gadograf (radiolog) lub personelu szpitala/ośrodka badań NMR, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub radiologa.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest GADOGRAF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem produktu GADOGRAF
3. Jak stosować GADOGRAF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać GADOGRAF
6. Inne informacje

1. CO TO JEST GADOGRAF I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Produkt Gadograf jest środkiem kontrastowym do stosowania w czasie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (NMR) mózgu, kręgosłupa, naczyń, wątroby i nerek.

Badanie NMR jest rodzajem obrazowania diagnostycznego w medycynie, które wykorzystuje zachowanie cząsteczek wody w zdrowych i chorych tkankach. Badanie jest wykonywane przez złożony układ magnesów i fal radiowych. Aktywność jest rejestrowana przez komputery, które przekładają ją na obrazy.

Produkt jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Produkt przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM PRODUKTU GADOGRAF

Kiedy nie stosować produktu GADOGRAF

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na gadobutrol lub którykolwiek z pozostałych składników produktu Gadograf (patrz „Co zawiera produkt Gadograf”)

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując produkt GADOGRAF

- jeśli u pacjenta występuje lub występowała alergia (np. katar sienny, pokrzywka) lub astma
- jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniej reakcja na środek kontrastowy
- jeśli czynność nerek pacjenta jest znacznie zaburzona
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca i naczyń krwionośnych
- jeśli stężenie potasu u pacjenta jest małe
- jeśli u pacjenta lub członka rodziny pacjenta występowały kiedykolwiek problemy z rytmem elektrycznym serca (zespół wydłużonego QT)
- jeśli u pacjenta po zastosowaniu leków występowały zmiany rytmu lub częstości pracy serca
- jeśli u pacjenta występują choroby mózgu z drgawkami lub inne choroby układu nerwowego

Przed otrzymaniem produktu Gadograf należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych stanów. Lekarz decyduje, czy wykonanie zleconego badania będzie możliwe.

- Po zastosowaniu produktu Gadograf mogą występować reakcje o typie alergii. Możliwe są reakcje o ciężkim przebiegu. Obserwowano występowanie reakcji opóźnionych (po godzinach lub dniach) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wszczepiony stymulator serca lub jakiegokolwiek implanty lub zapinki zawierające żelazo.
- Stosowanie produktu Gadograf nie jest zalecane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu Gadograf z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Są to zwłaszcza leki zmieniające rytm lub częstość pracy serca.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub może być w ciąży, ponieważ produktu Gadograf nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią.

Karmienie piersią należy przerwać na co najmniej 24 godziny po podaniu produktu Gadograf.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu Gadograf

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce (obliczonej na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

3. JAK STOSOWAĆ PRODUKT GADOGRAF

Produkt Gadograf jest wstrzykiwany przez cienką igłę do żyły przez lekarza. Produkt Gadograf zostanie podany bezpośrednio przed badaniem NMR.

Po wstrzyknięciu pacjent będzie obserwowany przez co najmniej 30 minut.

Rzeczywista dawka produktu Gadograf właściwa dla danego pacjenta będzie zależeć od masy ciała i badanej okolicy:

Zwykle wystarczające jest jednorazowe wstrzyknięcie dawki 0,1 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała (oznacza to, że osoba o masie ciała 70 kg otrzyma dawkę 7 mililitrów). Maksymalnie łącznie można podać 0,3 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała.

Więcej informacji na temat podawania i przygotowania do stosowania produktu Gadograf podano w końcowej części ulotki.

Podanie większej niż zalecana dawki produktu GADOGRAF:

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak nastąpi, lekarz będzie leczyć wszystkie występujące objawy. W niektórych przypadkach lekarz skontroluje, czy serce i nerki pacjenta funkcjonują prawidłowo.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Gadograf może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według częstotliwości ich występowania, używając następujących kategorii:

Niezbyt często: mogą wystąpić od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjentów.

Rzadko: mogą wystąpić od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przed zatwierdzeniem produktu Gadograf:

Niezbyt często	Rzadko
Ból głowy	Problemy z wyczuwaniem zapachu
Zawroty głowy	Trudności w oddychaniu
Drewnienie i mrowienie	Wymioty
Problemy z wyczuwaniem smaku	Pokrzywka
Nudności	Wysypka skórna
Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Niskie ciśnienie krwi
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Reakcje o typie alergii
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	

Niezbyt często obserwowano krótkotrwałe łagodne lub umiarkowane uczucie zimna, gorąca lub ból miejscu wstrzyknięcia w trakcie lub po wstrzyknięciu produktu Gadograf.

Produkt Gadograf może powodować miejscowy ból trwający do kilku minut, jeśli zostanie wstrzyknięty poza żyłę.

Dodatkowe działania niepożądane, które zostały zgłoszone po zatwierdzeniu produktu Gadograf:

Rzadko
Zatrzymanie akcji serca, szybkie bicie serca
Utrata przytomności, drgawki
Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli, obrzęk gardła), zatrzymanie oddechu, zasinienie ust, kaszel, kichanie
Obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, świąd, zaczerwienienie skóry
Omdlenie, zaczerwienienie twarzy
Uczucie gorąca, ogólne złe samopoczucie
Ciężkie reakcje o typu alergicznego (wstrząs)

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, w rzadkich przypadkach mogą występować **reakcje o typie alergii** (nadwrażliwość i anafilaksja), w tym ciężkie reakcje (wstrząs), które mogą wymagać natychmiastowej interwencji medycznej. Pierwszymi oznakami rozpoczynającej się ciężkiej reakcji mogą być łagodny obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, kaszel, świąd, katar, kichanie i pokrzywka.

Pacjent powinien natychmiast poinformować personel pracowni NMR, jeśli u pacjenta wystąpią u niego jakiegokolwiek z tych objawów lub trudności w oddychaniu.

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje o typu alergicznego, występujące w okresie od godzin do kilku dni po podaniu produktu Gadograf. Należy poinformować lekarza lub radiologa, jeśli wystąpią takie reakcje.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub radiologa.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ PRODUKT GADOGRAF

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować produktu Gadograf po upływie terminu ważności zamieszczonego na oznakowaniu opakowania po terminie ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera produkt GADOGRAF

- Substancją czynną produktu jest gadobutrol 604,72 mg co odpowiada stężeniu 1 mmol/ml
- Inne składniki produktu to sodu kalkobutrol, trometamol, kwas solny i woda do wstrzykiwań

1 fiolka zawierająca 7,5 ml roztworu, który zawiera 4535 mg gadobutrolu.

1 fiolka zawierająca 15 ml roztworu, który zawiera 9070 mg gadobutrolu.

1 fiolka zawierająca 30 ml roztworu, który zawiera 18141 mg gadobutrolu.

1 butelka z produktem do infuzji zawiera 65 ml roztworu, który zawiera 39307 mg gadobutrolu.

Jak wygląda produkt GADOGRAF i co zawiera opakowanie

Gadograf jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Opakowania zawierają.

1 lub 10 fiolek z produktem do wstrzykiwań, z których każda zawiera 7,5, 15 lub 30 ml roztworu do wstrzykiwań

1 lub 10 butelek z produktem do infuzji zawierających 65 ml roztworu do wstrzykiwań (w butelce do infuzji o pojemności 100 ml)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Wytwórca:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 42 Berlin, Niemcy
Telefon: +49 30 468-1111

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Niemcy	Gadograf
Hiszpania	Gadograf

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR} [Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

- Przed wstrzyknięciem

Niniejszy produkt jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Przed użyciem należy go poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia pojemnika.

- Sposób przygotowania

Fiolki

Produkt Gadograf można pobrać do strzykawki z fiolki tylko bezpośrednio przed użyciem. Środek kontrastowy niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

Pojemniki z większą objętością

Poniższa informacja dotyczy również butelki do infuzji o pojemności 65 ml:

Środek kontrastowy należy podawać przy użyciu automatycznego wstrzykiwacza. Po każdym badaniu należy wymienić rurkę łączącą wstrzykiwacz i pacjenta (rurka łącząca pacjenta).

Po upływie 8 godzin należy wyrzucić roztwór środka kontrastowego pozostały w butelce, rurki łączące i wszystkie jednorazowe elementy systemu wstrzykiwacza. Konieczne jest ponadto ściśle przestrzeganie wszystkich dodatkowych instrukcji producenta odpowiedniej aparatury.

Każdy roztwór niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić zgodnie z miejscowymi przepisami.

Więcej informacji na temat stosowania produktu Gadograf znajduje się w punkcie 3 tej ulotki.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Gadograf 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań, ampulko-strzykawka

Gadobutrol

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub osoby podającej produkt Gadograf (radiolog) lub personelu szpitala/ośrodka badań NMR, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub radiologa.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest GADOGRAF i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem produktu GADOGRAF
3. Jak stosować GADOGRAF
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać GADOGRAF
6. Inne informacje

1. CO TO JEST GADOGRAF I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Produkt Gadograf jest środkiem kontrastowym do stosowania w czasie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (NMR) mózgu, kręgosłupa, naczyń, wątroby i nerek.

Badanie NMR jest rodzajem obrazowania diagnostycznego w medycynie, które wykorzystuje zachowanie cząsteczek wody w zdrowych i chorych tkankach. Badanie jest wykonywane przez złożony układ magnesów i fal radiowych. Aktywność jest rejestrowana przez komputery, które przekładają ją na obrazy.

Produkt jest dostarczany w postaci roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Produkt przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

1. INFORMACJE WAŻNE PRZED PODANIEM PRODUKTU GADOGRAF

Kiedy nie stosować produktu GADOGRAF

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na gadobutrol lub którykolwiek z pozostałych składników produktu Gadograf (patrz „Co zawiera produkt Gadograf”)

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując produkt GADOGRAF

- jeśli u pacjenta występuje lub występowała alergia (np. katar sienny, pokrzywka) lub astma
- jeśli u pacjenta wystąpiła wcześniej reakcja na środek kontrastowy
- jeśli czynność nerek pacjenta jest znacznie zaburzona
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca i naczyń krwionośnych
- jeśli stężenie potasu u pacjenta jest małe
- jeśli u pacjenta lub członka rodziny pacjenta występowały kiedykolwiek problemy z rytmem elektrycznym serca (zespół wydłużonego QT)
- jeśli u pacjenta po zastosowaniu leków występowały zmiany rytmu lub częstości pracy serca
- jeśli u pacjenta występują choroby mózgu z drgawkami lub inne choroby układu nerwowego

Przed otrzymaniem produktu Gadograf należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych stanów. Lekarz decyduje, czy wykonanie zleconego badania będzie możliwe.

- Po zastosowaniu produktu Gadograf mogą występować reakcje o typie alergii. Możliwe są reakcje o ciężkim przebiegu. Obserwowano występowanie reakcji opóźnionych (po godzinach lub dniach) (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma wszczepiony stymulator serca lub jakiegokolwiek implanty lub zapinki zawierające żelazo.
- Stosowanie produktu Gadograf nie jest zalecane u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu Gadograf z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Są to zwłaszcza leki zmieniające rytm lub częstość pracy serca.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub może być w ciąży, ponieważ produktu Gadograf nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią. Karmienie piersią należy przerwać na co najmniej 24 godziny po podaniu produktu Gadograf.

Ważne informacje o niektórych składnikach preparatu Gadograf

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej dawce (obliczonej na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy lek uznaje się za wolny od sodu.

2. JAK STOSOWAĆ PRODUKT GADOGRAF

Produkt Gadograf jest wstrzykiwany przez cienką igłę do żyły przez lekarza. Produkt Gadograf zostanie podany bezpośrednio przed badaniem NMR.

Po wstrzyknięciu pacjent będzie obserwowany przez co najmniej 30 minut.

Rzeczywista dawka produktu Gadograf właściwa dla danego pacjenta będzie zależeć od masy ciała i badanej okolicy:

Zwykle wystarczające jest jednorazowe wstrzyknięcie dawki 0,1 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała (oznacza to, że osoba o masie ciała 70 kg otrzyma dawkę 7 mililitrów). Maksymalnie łącznie można podać 0,3 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała.

Więcej informacji na temat podawania i przygotowania do stosowania produktu Gadograf podano w końcowej części ulotki.

Podanie większej niż zalecana dawki produktu GADOGRAF:

Przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Jeśli jednak nastąpi, lekarz będzie leczyć wszystkie występujące objawy. W niektórych przypadkach lekarz skontroluje, czy serce i nerki pacjenta funkcjonują prawidłowo.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Gadograf może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według częstotliwości ich występowania, używając następujących kategorii:

Niezbyt często: mogą wystąpić od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ pacjentów.

Rzadko: mogą wystąpić od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ pacjentów.

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przed zatwierdzeniem produktu Gadograf:

Niezbyt często	Rzadko
Ból głowy	Problemy z wyczuwaniem zapachu
Zawroty głowy	Trudności w oddychaniu
Drętwienie i mrowienie	Wymioty
Problemy z wyczuwaniem smaku	Pokrzywka
Nudności	Wysypka skórna
Rozszerzenie naczyń krwionośnych	Niskie ciśnienie krwi
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Reakcje o typie alergii
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	

Niezbyt często obserwowano krótkotrwałe łagodne lub umiarkowane uczucie zimna, gorąca lub ból miejscu wstrzyknięcia w trakcie lub po wstrzyknięciu produktu Gadograf.

Produkt Gadograf może powodować miejscowy ból trwający do kilku minut, jeśli zostanie wstrzyknięty poza żyłę.

Dodatkowe działania niepożądane, które zostały zgłoszone po zatwierdzeniu produktu Gadograf:

Rzadko
Zatrzymanie akcji serca, szybkie bicie serca
Utrata przytomności, drgawki
Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
Trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli, obrzęk gardła), zatrzymanie oddechu, zasinienie ust, kaszel, kichanie
Obrzęk twarzy, nadmierne pocenie się, świąd, zaczerwienienie skóry
Omdlenie, zaczerwienienie twarzy
Uczucie gorąca, ogólne złe samopoczucie
Ciężkie reakcje typu alergicznego (wstrząs)

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, w rzadkich przypadkach mogą występować **reakcje o typie alergii** (nadwrażliwość i anafilaksja), w tym ciężkie reakcje (wstrząs), które mogą wymagać natychmiastowej interwencji medycznej. Pierwszymi oznakami rozpoczynającej się ciężkiej reakcji mogą być łagodny obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła, kaszel, świąd, katar, kichanie i pokrzywka.

Pacjent powinien natychmiast poinformować personel pracowni NMR, jeśli u pacjenta wystąpią u niego jakiegokolwiek z tych objawów lub trudności w oddychaniu.

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje o typu alergicznego, występujące w okresie od godzin do kilku dni po podaniu produktu Gadograf. Należy poinformować lekarza lub radiologa, jeśli wystąpią takie reakcje.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub radiologa.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ PRODUKT GADOGRAF

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować produktu Gadograf po upływie terminu ważności zamieszczonego na oznakowaniu opakowania po terminie ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera produkt GADOGRAF

- Substancją czynną produktu jest gadobutrol 604,72 mg co odpowiada stężeniu 1 mmol/ml
 - Inne składniki produktu to sodu kalcobutrol, trometamol, kwas solny i woda do wstrzykiwań
- 1 ampułko-strzykawka zawierająca 5,0 ml roztworu, który zawiera 3 023 mg gadobutrolu.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 7,5 ml roztworu, który zawiera 4 535 mg gadobutrolu.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 10 ml roztworu, który zawiera 6 047 mg gadobutrolu.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 15 ml roztworu, który zawiera 9 070 mg gadobutrolu.
1 ampułko-strzykawka zawierająca 20 ml roztworu, który zawiera 12 094 mg gadobutrolu.

Jak wygląda produkt GADOGRAF i co zawiera opakowanie

Gadograf jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Opakowania zawierają:

- 1 lub 5 ampułko-strzykawk, z których każda zawiera 5, 7,5 lub 10 ml roztworu do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce o pojemności 10 ml)
1 lub 5 ampułko-strzykawk zawierających 15 ml roztworu do wstrzykiwań (w ampułko-strzykawce o pojemności 17 ml)
1 lub 5 ampułko-strzykawk zawierających 20 ml roztworu do wstrzykiwań

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Wytwórca:

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

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Niemcy	Gadograf
Hiszpania	Gadograf

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

- Przed wstrzyknięciem

Niniejszy produkt jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Przed użyciem należy go poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia pojemnika.

- Sposób przygotowania

Produkt Gadograf należy przygotować tylko bezpośrednio przed użyciem. Produkt Gadograf niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

Każdy roztwór niewykorzystany w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić zgodnie z miejscowymi przepisami.

Więcej informacji na temat stosowania produktu Gadograf znajduje się w punkcie 3 tej ulotki.