

ANEXA I

**LISTA DENUMIRILOR, FORMA FARMACEUTICĂ, CONCENTRAȚIA PRODUSELOR
MEDICAMENTOASE, CALEA DE ADMINISTRARE, DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE
COMERCIALIZARE ÎN STATELE MEMBRE**

Stat membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire inventată	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
BE - Belgia	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
BE - Belgia	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
DA - Danemarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
DA - Danemarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
DE - Germania	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă

Stat membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire inventată	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare
DE - Germania	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atena 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atena 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
ES - Spania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
ES - Spania	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
FI - Finlanda	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
FI - Finlanda	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
FR - Franța	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă

Stat membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire inventată	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare
FR - Franța	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgia	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgia	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
NL – Țările de Jos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă

Stat membru	Deținătorul autorizației de comercializare	Denumire inventată	Concentrație	Formă farmaceutică	Cale de administrare
NL – Țările de Jos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
NO - Norvegia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
NO - Norvegia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
PT - Portugalia	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
SV - Suedia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
SV - Suedia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă
UK – Regatul Unit	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă	Utilizare intravenoasă
UK - Regatul Unit	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Soluție injectabilă în seringă preumplută	Utilizare intravenoasă

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PREZENTATE DE CĂTRE EMEA

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE A GADOBUTROL

1. Introducere și context general

Gadovist conține gadobutrol, un complex neutru macrociclic de gadolinu cu proprietăți de intensificare a contrastului, care este utilizat pentru imagistica prin rezonanță magnetică (MRI). MRI este o tehnică utilizată pe scară largă pentru evaluarea și detectarea afecțiunii hepatice difuze, precum și pentru caracterizarea suplimentară a afecțiunii hepatice focale. Agenți de contrast pe bază de Gd sunt administrați frecvent înaintea efectuării MRI-ului hepatic dinamic cu intensificare de contrast și pot îmbunătăți atât detectarea, cât și clasificarea leziunilor hepatice focale.

În patologiile renale, tehnicile MRI au devenit din ce în ce mai importante, în special în combinație cu un agent de contrast care permite evaluarea unor stări diferite de perfuzie renală. După injecția intravenoasă în bolus cu Gadovist, prin MRI se pot obține informații importante privind hiper- sau hipoperfuzia organului și leziunilor, ceea ce permite o mai bună diferențiere a proceselor patologice și caracterizarea masei renale, precum și stabilirea stadiilor neoplasmelor renale.

Gadovist constă în chelați nespecifici extracelulari de gadolinu, cu greutate moleculară redusă, și este prezentat în formula 1.0 mmol gadolinu/ml și o osmolaritate de 1603 mosmol/kg H₂O la 37°C. Gadovist a fost primul agent de contrast paramagnetic creat într-o soluție molară de 1.0, necesitând astfel un volum de aplicare mai redus, la un dozaj mai ridicat.

Gadovist 1.0 mmol/ml (INN gadobutrol) a fost aprobat pentru *“Intensificarea contrastului în imagistica craniană și spinală prin rezonanță magnetică”* (MRI) în Germania, în ianuarie 2000 și, ulterior, în iunie 2000 în UE și Norvegia, prin intermediul procedurii de recunoaștere reciprocă. O extindere a etichetei la indicația *“Angiografie prin rezonanță magnetică cu contrast intensificat”* (CE-MRA) a urmat în noiembrie 2003.

2. Procedura de trimitere

În iunie 2005, o procedură MR a fost inițiată cu Germania ca RMS pentru o variație de Tip II, pentru a adăuga indicația de *“MRI cu contrast intensificat aplicat altor zone ale corpului: ficat, rinichi”* și următoarea posologie și următorul mod de administrare/dozaj: *“CE-MRI aplicat altor zone ale corpului: Doza recomandată pentru adulți este de 0.1 mmol per kilogram corp (mmol/kg BW). Acesta este echivalentul a 0.1 ml/kg BW din soluția 1.0 M”*.

Procedura MRP a fost finalizată în Ziua 221 a procedurii din data de 09.05.2006, cu aprobarea indicației propuse și includerea rezultatelor studiilor de imagistică hepatică și renală în Secțiunea 5.1.

După aprobare, Spania a ridicat o obiecție majoră legată de formularea indicației, deoarece Spania considera că indicația aprobată nu reflectă nici populația studiată în cele două studii pivot depuse pentru această variație a Gadovist, nici contextul clinic pentru care Gadovist a demonstrat că are aceeași acuratețe a diagnosticului cu comparatorul său.

După finalizarea procedurii, Agenția Spaniolă a Medicamentului și Produselor Sanitare a inițiat o trimitere în vederea Arbitrării în baza articolului 36.1 din Directiva 2001/83/EC către CHMP.

După analizarea motivelor pentru trimitere, în timpul reuniunii sale plenare din mai 2006, CHMP a solicitat MAH să adreseze o obiecție majoră către sănătatea publică și a adoptat o Listă de întrebări. Lui MAH i s-a solicitat să răspundă la următoarele întrebări:

- 1) Indicația curentă nu reflectă nici populația studiată în cele două studii pivot depuse pentru această variație a Gadovist, nici contextul clinic pentru care Gadovist a demonstrat că are aceeași acuratețe a diagnosticului cu comparatorul său. Deoarece numai acei pacienți suspecți puternic de sau cu certitudinea unei afecțiuni hepatice sau renale focale obținută prin alte teste de diagnostic sau histopatologie au fost incluse în cele două studii pivot, indicația aprobată trebuie să reflecte populația studiată, și nu generalul, pentru orice pacient supus unui MRI hepatic sau renal cu contrast intensificat. În plus, formularea indicației trebuie să reflecte, de asemenea, contextul clinic pentru care Gadovist a

demonstrat că are aceeași acuratețe de diagnostic cu comparatorul său, adică aceea de a localiza în mod corect cel puțin o leziune hepatică sau renală malignă la un singur pacient, utilizând imagini MR combinate pre- și post-contrast.

“Imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast intensificat (MRI) la pacienți suspectați puternic de sau cu certitudinea unei afecțiuni hepatice sau renale focale obținută prin alte teste de diagnostic sau histopatologie, pentru a localiza corect leziuni hepatice sau renale maligne.”

- 2) Indicația solicitată nu poate fi aprobată pentru populația pediatrică cu vârste sub 18 ani, deoarece nu există date privind eficiența și siguranța utilizării Gadovist pentru MRI cu intensificare de contrast la această populație în studiile pivot depuse. MAH trebuie să includă în secțiunea 4.2 următoarea propoziție

“Nu se recomandă utilizarea Gadovist la pacienți cu vârstă sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța.”

- 3). Lui MAH i se solicită să furnizeze informații privind utilitatea clinică a acestui produs pentru indicația solicitată (direct sau indirect), conform Punctelor de Apreciere din evaluarea agenților de diagnostic (CPMP/EWP/1119/98). Una dintre cerințele pentru ca un agent de diagnostic să fie autorizat este să demonstreze un impact relevant asupra gândirii diagnostice în contextul clinic în care testul va fi utilizat, cu excepția cazului în care acest impact poate fi demonstrat indirect sau istoric. Nu este în mod clar evident că informațiile corecte de diagnosticare în sine sunt benefice, așa încât cererea de autorizare trebuie să furnizeze dovezi conform cărora informația este utilă clinic, prin evaluarea directă a acestui aspect în studiile clinice furnizate sau fiind extrase istoric din dovezile științifice publicate.

3. Discuție

MAH a depus răspunsul său la Lista de întrebări a CHMP în data de 29 septembrie 2006. În acest răspuns, MAH confirmă, cu privire la întrebarea 1), că populația de pacienți studiată în studiile pivot prezintă anumite limitări, în comparație cu populația de pacienți de ansamblu anticipată, supusă unor CE-MRI-uri, dar aceste limitări sunt rezultatul cerințelor metodologice de a demonstra în mod adecvat eficacitatea diagnosticului MRI, intensificat cu Gadovist, în studiile pivot. Cu privire la întrebarea 2), MAH a confirmat faptul că Gadovist nu a fost studiat în mod adecvat pentru nici una dintre indicațiile sale aprobate (inclusiv noua indicație “MRI hepatic și renal cu contrast intensificat”) la pacienții cu vârste sub 18 ani.

După analizarea răspunsului furnizat de MAH și evaluarea sa de către raportori, în data de 16 noiembrie 2006, CHMP a adoptat o solicitare de informații suplimentare, în care lui MAH i s-a solicitat să furnizeze mai multe informații cu privire la problema utilității clinice și să comenteze asupra formulărilor propuse privind indicația din 4.1 și posologia din 4.2 din SPC.

În răspunsul său, MAH a abordat problema utilității clinice, comparând MRI intensificat cu Gadovist cu cel intensificat cu Magnevist și a subliniat eficiența diagnosticului stabilit cu Gadovist. În plus, MAH a fost de acord cu formularea propusă de către CHMO, după cum urmează:

Secțiunea 4.1 (Indicația):

“MRI-ul hepatic sau renal cu contrast intensificat la pacienții suspectați puternic de sau cu certitudinea unor leziuni focale, pentru a clasifica aceste leziuni ca benigne sau maligne”.

Secțiunea 4.2 (Posologie):

“Nu se recomandă utilizarea Gadovist la pacienți cu vârstă sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța.”

4. Concluzii

Datorită faptului că problema utilității clinice a fost soluționată în mod satisfăcător și că MAH a fost de acord cu formularea propusă, CHMP este de părere că datele furnizate permit deducerea concluziei că, pe baza studiilor clinice pivot care au comparat MRI-ul intensificat cu Gadovist cu cel intensificat cu

Magnevist, eficiența de diagnostic a Gadovist pentru clasificarea leziunilor hepatice sau renale focale ca benigne sau maligne, precum și siguranța clinică a Gadovist, au fost stabilite în mod corespunzător. MAH a actualizat secțiunile SPC 4.1 și 4.2 în conformitate cu solicitările CHMP.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Întrucât,

- Comitetul a luat în considerare trimiterea emisă în baza articolului 36(1) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările pentru Gadovist și denumirile asociate detaliate în anexa I;
- **CHMP a recomandat că următoarea indicație suplimentară:** *“MRI-ul hepatic sau renal cu contrast intensificat la pacienți suspecți puternic de sau cu certitudinea unor leziuni focale, în vederea clasificării acestor leziuni ca benigne sau maligne.”* poate fi acordată pentru Gadovist.

CHMP a recomandat variația (extinderea indicației) autorizației de comercializare în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului prezentat în anexa III pentru Gadovist și denumirile asociate (vezi Anexa I).

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține gadobutrol 604,72 mg (echivalent cu gadobutrol 1,0 mmol conținând gadolinium 157,25 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Proprietăți fizico-chimice:

Osmolalitate la 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Vâscozitate la 37°C: 4,96 mPa·s

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă

Lichid limpede, incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Îmbunătățirea contrastului la nivel cranian și medular în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM).

Efectuarea IRM cu contrast îmbunătățit la nivelul ficatului și rinichilor, la pacienții la care există suspiciune crescută sau dovezi de a avea leziuni focale, în scopul clasificării acestora în leziuni benigne sau maligne.

Îmbunătățirea contrastului în angiografia prin rezonanță magnetică (ARM-CÎ).

4.2 Doze și mod de administrare

Gadovist trebuie administrat numai de către medici cu experiență în domeniul practicii clinice cu IRM.

- Informații generale

Doza necesară este administrată intravenos injectabil în bolus. IRM cu contrast îmbunătățit se poate începe imediat după aceea (la scurt timp de la injectare, în funcție de secvențele impulsurilor utilizate și de protocolul examinării).

Opacifierea optimă se observă în timpul primului pasaj arterial pentru ARM-CÎ și în decursul unei perioade de aproximativ 15 minute după injectarea Gadovist pentru indicații la nivelul SNC (timpul depinzând de tipul de leziune/țesut). Îmbunătățirea contrastului la nivel tisular durează în general, până la 45 de minute după injectarea Gadovist.

Secvențele de scanare T1 -ponderate sunt adecvate în mod particular pentru examinările cu contrast îmbunătățit.

Administrarea intravenoasă a mediului de contrast trebuie efectuată, dacă este posibil, cu pacientul în decubit dorsal. După administrare, pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin o jumătate de oră, deoarece experiența demonstrează că majoritatea reacțiilor adverse apar în acest interval de timp.

- Dozaj

- Adulți

Indicații la nivelul SNC:

Doza recomandată pentru adulți este de 0,1 mmol pe kilogram (mmol/kg). Aceasta corespunde la 0,1 ml/kg de soluție 1,0 M.

Dacă persistă o suspiciune clinică puternică privind prezența unei leziuni, cu toate că examenul IRM nu a evidențiat date semnificative, sau când obținerea unor informații mai precise ar putea influența terapia pacientului, se poate efectua o altă injecție cu cel mult 0,2 mmol/kg în decurs de 30 minute de la prima injecție.

IRM-CÎ la nivelul ficatului și rinichilor:

Doza recomandată pentru adulți este de 0,1 mmol pe kilogram (mmol/kg). Aceasta corespunde la 0,1 ml/kg de soluție 1,0 M.

ARM-CÎ:

Imaginea pentru 1 câmp vizual (CV): 7,5 ml pentru pacienți cu greutate sub 75 kg; 10 ml pentru pacienți cu greutate egală sau mai mare de 75 kg (corespunzând la 0,1-0,15 mmol/kg).

Imaginea pentru >1 câmp vizual (CV): 15 ml pentru pacienți cu greutate sub 75 kg; 20 ml pentru pacienți cu greutate corporală egală sau mai mare de 75 kg (corespunzând la 0,2-0,3 mmol/kg).

- Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Gadovist la pacienți cu vârstă sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Gadovist nu trebuie utilizat la pacienții cu hipopotasemie necorectată. La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, Gadovist trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu, deoarece până în prezent sunt disponibile numai date limitate.

Gadovist trebuie utilizat cu o atenție specială la pacienții

- cu sindrom QT prelungit congenital cunoscut sau istoric familial de sindrom QT prelungit congenital
- cu aritmii cunoscute în antecedente după tratamentul cu medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă
- care urmează în prezent un tratament cu un medicament cunoscut că prelungește repolarizarea cardiacă, de exemplu un antiaritmice de Clasa a III-a (de exemplu amiodaronă, sotalol).

Nu poate fi exclusă posibilitatea ca Gadovist să producă aritmii de tipul torsadei vârfurilor la anumiți pacienți (vezi pct. 5.3. Date preclinice de siguranță).

Deoarece eliminarea mediului de contrast este întârziată la pacienții cu insuficiență renală severă, în aceste cazuri trebuie evaluate foarte atent beneficiile în raport cu riscurile. În mod special în cazurile severe se recomandă eliminarea Gadovist din organism prin hemodializă extracorporeală: Pentru eliminarea agentului din organism trebuie efectuate cel puțin 3 ședințe de dializă în intervalul de 5 zile de la efectuarea injecției.

Nu s-a observat apariția insuficienței renale în timpul studiilor clinice efectuate la un număr limitat de pacienți. Datele sunt insuficiente pentru a putea exclude posibilitatea toxicității renale sau agravarea insuficienței renale.

Măsurile uzuale de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică, privind în special excluderea materialelor feromagnetice, sunt de asemenea valabile în cazul utilizării Gadovist.

Ca și în cazul altor medii de contrast care conțin gadolinium, după administrarea Gadovist au fost observate reacții de hipersensibilitate. Pentru a putea interveni imediat într-o situație de urgență, medicamentele și aparatura adecvată (de exemplu o sondă endotraheală și ventilator) trebuie să fie imediat disponibile.

La pacienții cu predispoziție la alergii, decizia utilizării Gadovist trebuie luată după evaluarea deosebit de atentă a raportului risc-beneficiu. În cazuri rare s-au observat reacții anafilactoide de tip întârziat (după câteva ore până la câteva zile).

Ca și în cazul altor agenți de contrast care conțin gadolinium, sunt necesare precauții speciale la pacienții cu prag convulsivant scăzut.

În timpul injectării Gadovist în venele de calibru mic este posibilă apariția unor reacții adverse ca înroșire și tumefacție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea de gadobutrol la femeile gravide. În studiile la animale doze repetate de gadobutrol, au produs întârzierea dezvoltării embrionare și embrioletalitate, dar nu și teratogenitate numai la nivelurile de doze toxice materne (de 8 până la 17 ori mai mari decât doza utilizată pentru diagnostic). Riscul potențial al administrării unice la om este necunoscut.

Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Excreția Gadovist în laptele matern nu a fost studiată până în prezent la om. Cantități mici de gadobutrol se excretă în lapte la animale (mai puțin de 0,01% din doza administrată). Alăptarea trebuie întreruptă timp de cel puțin 24 ore după administrarea de gadobutrol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt „rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)” și “mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Reacții adverse din datele studiilor clinice (obținute de la mai mult de 2900 pacienți)		Reacții adverse suplimentare din raportările spontane după introducerea pe piață
Clasificarea. pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări cardiace			Stop cardiac, Tahicardie
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Amețeli, Parestezie,	Parosmie	Pierderea conștienței, Convulsii

	Reacții adverse din datele studiilor clinice (obținute de la mai mult de 2900 pacienți)		Reacții adverse suplimentare din raportările spontane după introducerea pe piață
Clasificarea, pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
	Disgeuzie		
Tulburări oculare			Conjunctivită, Edem palpebral
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Stop respirator, Bronhospasm, Cianoză, Edem orofaringian, Tuse, Strănut
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, Erupții cutanate	Edem facial, Hiperhidroză, Prurit, Eritem
Tulburări vasculare	Vasodilatație	Hipotensiune arterială	Colaps circulator, Hiperemie facială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării, Reacții la locul injectării		Senzație de căldură, Stare generală de rău
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții anafilactoidice	Șoc anafilactoid

Informații suplimentare privind siguranța:

Mai puțin frecvent s-au observat senzații de frig, de cald sau durere la locul injectării, de scurtă durată și de intensitate ușoară până la moderată, asociate punției venoase sau injectării mediului de contrast.

În cazul injectării paravasculare, Gadovist poate produce durere tisulară cu durată de câteva minute.

În cazuri mai puțin frecvente au fost raportate reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, erupții cutanate, vasodilatație); în general, aceste reacții au fost de intensitate ușoară până la moderată. În cazuri rare este posibilă apariția unor reacții anafilactoidice până la șoc. Rareori s-au observat reacții anafilactoidice de tip întârziat (după ore sau zile) (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu predispoziție la alergii prezintă mai frecvent reacții de hipersensibilitate în comparație cu alți pacienți.

4.9 Supradozaj

Doza maximă zilnică unică testată la om este de 1,5 mmol gadobutrol/kg.

Până în prezent, în timpul utilizării clinice nu s-au observat semne de intoxicație datorită supradozajului .

Datorită efectelor potențiale ale Gadovist asupra repolarizării cardiace în caz de supradozaj, tulburările de ritm cardiac pot fi posibile. Ca măsuri de precauție, se recomandă monitorizarea cardiovasculară (inclusiv ECG) și controlul funcției renale.

În caz de supradozaj, Gadovist poate fi eliminat din organism prin dializă extracorporeală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Codul ATC: V08C A09

Mediu de contrast paramagnetic.

Efectul de îmbunătățire a contrastului este mediat de către gadobutrol, un complex neionic care constă în gadolinium (III) și un ligand macrociclic, acidul dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecan-triacetic (butrol).

În doze clinice, gadobutrol duce la scurtarea timpului de relaxare a protonilor în apa tisulară. La 0,47 Tesla (20 MHz), pH 7 și 40°C, efectul paramagnetic (relaxivitatea) determinat prin efectul asupra timpului de relaxare spin-mediul (T1)-este de aproximativ $3,6 \text{ l mmol}^{-1}\text{sec}^{-1}$ iar timpul de relaxare spin-spin (T2) este de aproximativ $4 \text{ l mmol}^{-1}\text{sec}^{-1}$. În intervalul cuprins între 0,47 și 2,0 Tesla, relaxivitatea prezintă numai o dependență ușoară de forța câmpului magnetic.

Gadobutrol nu traversează bariera hematoencefalică intactă și în consecință nu se acumulează în țesutul cerebral normal sau în leziuni dacă bariera hematoencefalică este intactă. În cazul unor concentrații tisulare locale crescute de gadobutrol, efectul T2 duce la o diminuare a intensității semnalului.

Într-un studiu pivot de fază III asupra ficatului, sensibilitatea medie a IRM combinat pre și postcontrast pentru pacienții cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 79% iar specificitatea de detectare a leziunilor și de clasificare a leziunilor hepatice maligne suspecte (analiză bazată pe pacient) a fost de 81%.

Într-un studiu pivot de fază III asupra rinichiului, sensibilitatea medie a fost de 91% (analiza bazată pe pacient) și de 85% (analiza bazată pe leziune) pentru clasificarea leziunilor renale maligne și benigne. Specificitatea medie a fost de 52% într-o analiză bazată pe pacient și de 82% într-o analiză bazată pe leziune.

Creșterea sensibilității de la IRM precontrast la IRM combinat pre și postcontrast pentru pacienții tratați cu Gadovist a fost de 33% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) și de 18% în studiul asupra rinichiului (analiza bazată pe pacient și analiza bazată pe leziune). Creșterea specificității de la IRM precontrast la IRM combinat pre și postcontrast a fost de 9% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) în timp ce nu a existat o creștere a specificității în studiul asupra rinichiului (atât analiza bazată pe pacient cât și analiza bazată pe leziune).

Toate rezultatele sunt rezultate medii obținute în studii orb.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, gadobutrol este distribuit rapid în spațiul extracelular. Legarea de proteinele plasmatică este nesemnificativă.

Parametrii farmacocinetici ai gadobutrolului la om sunt proporționali cu doza. Pentru o doză de cel mult 0,4 mmol gadobutrol/kg, valoarea concentrației plasmatică se reduce după o fază inițială de distribuție, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1,8 ore (1,3-2-1 ore), identic cu viteza eliminării renale. La o doză de 0,1 mmol gadobutrol/kg, s-au măsurat în medie 0,59 mmol gadobutrol/l plasmă, la 2 minute după injectare și 0,3 mmol gadobutrol/l plasmă, la 60 minute după injectare. În decurs de 2 ore și respectiv 12 ore de la administrare se elimină prin urină peste 50% și respectiv peste 90% (sau 92%) din doza injectată. La o doză de 0,1 mmol gadobutrol/kg s-a eliminat în medie $100,3 \pm 2,6 \%$ din doză, în intervalul de 72 ore de la administrare. La persoanele sănătoase, clearance-ul renal al gadobutrolului este de 1,1 până la 1,7 ml min⁻¹kg⁻¹ și astfel este comparabil cu clearance-ul renal al inulinei, ceea ce demonstrează

că eliminarea gadobutrolului se realizează în principal prin filtrare glomerulară. Mai puțin de 0,1% din doză este eliminată prin materii fecale. Nu au fost relevați metaboliți în plasmă sau urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Dozajul repetat în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a produs o întârziere a dezvoltării embrionare la șobolani și creșterea embrioletalității la maimuțe și iepuri numai la niveluri toxice materne de dozaj (de 8 până la 17 ori doza diagnostică). Nu se cunoaște dacă aceste efecte pot fi de asemenea induse prin administrare unică.

Efectele cardiovasculare observate la animale (câini), la niveluri de expunere similare (0,25 mmol/kg) și respectiv superioare (1,25 mmol/kg) nivelurilor maxime de expunere clinică, au fost reprezentate de o creștere tranzitorie, dependentă de doză, a tensiunii arteriale (5% și 10%, superioară grupului de control la care s-a administrat soluție salină) și contractilității miocardice (5% și 16% superioară grupului de control la care s-a administrat soluție salină).

Atât studiile privind siguranța farmacologică cardiovasculară cât și studiile clinice de fază I au evidențiat în cazul Gadovist, un potențial de blocare a canalelor cardiace de potasiu și un efect asupra repolarizării cardiace când este administrat în doze de 3 până la 8 ori mai mari decât dozele administrate la pacienți în mod normal. În consecință nu poate fi exclusă posibilitatea ca Gadovist să producă aritmii de tipul torsadei vârfulor la anumiți pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Calcobutrol sodic
Trometamol
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului ambalat pentru vânzare:
3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului:

Orice soluție injectabilă neutilizată în cursul unei examinări trebuie aruncată. Stabilitatea internă chimică și fizică a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 ore la temperatura camerei. Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și perioada de păstrare până la utilizare, devin responsabilitatea utilizatorului și nu ar trebui să depășească în mod normal 24 ore la 2 - 8 °C, cu excepția situației în care deschiderea are loc în condiții aseptice validate.

Următoarele reguli se aplică în cazul utilizării flaconului pentru perfuzie care conține 65 ml:

După deschiderea flaconului pentru perfuzie în condiții aseptice, Gadovist rămâne stabil la temperatura camerei timp de cel puțin 8 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu există precauții speciale pentru păstrare.

Precauțiile speciale pentru păstrarea produsului steril care a fost deschis sunt descrise la pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon (sticlă tip I) cu un dop (elastomer clorbutilic) și un capac fără filet, cu flanșă, din aluminiu pur, lăcuit în interior și exterior; flaconul conține 7,5 ml, 15 ml sau 30 ml soluție injectabilă.

Un flacon pentru perfuzie (sticlă tip II) cu un dop (elastomer clorbutilic) și un capac fără filet, cu flanșă, din aluminiu pur, lăcuit în interior și exterior; flaconul conține 65 ml soluție injectabilă

Dimensiunile ambalajului:

1 și 10 flacoane

1 și 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie inspectat vizual înainte de utilizare.

Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii, apariția unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

Gadovist trebuie aspirat din flacon în seringă doar imediat înainte de utilizare. Mediul de contrast neutilizat în timpul unei examinări trebuie aruncat.

Următoarele reguli suplimentare se aplică în cazul utilizării flaconului pentru perfuzie care conține 65 ml:

Mediul de contrast trebuie administrat prin intermediul unui injector automat. Tubul de la injector la pacient (tubul pacientului) trebuie înlocuit după fiecare examinare.

Orice soluție de mediu de contrast rămasă în flacon, tubulatura de conectare și toate componentele de unică folosință ale sistemului injector trebuie aruncată în decurs de 8 ore. Trebuie respectate cu strictețe orice informații suplimentare furnizate de către producătorul instrumentelor respective.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: A se completa la nivel național

Data ultimei reînnoiri: 24.01.2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține gadobutrol 604,72 mg (echivalent cu gadobutrol 1,0 mmol conținând gadolinium 157,25 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Proprietăți fizico-chimice:

Osmolalitate la 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Vâscozitate la 37°C: 4,96 mPa·s

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută

Lichid limpede, incolor până la ușor gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Îmbunătățirea contrastului la nivel cranian și medular în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) .

Efectuarea IRM cu contrast îmbunătățit la nivelul ficatului și rinichilor, la pacienții la care există suspiciune crescută sau dovezi de a avea leziuni focale, în scopul clasificării acestora în leziuni benigne sau maligne.

Îmbunătățirea contrastului în angiografia prin rezonanță magnetică (ARM-CÎ).

4.2 Doze și mod de administrare

Gadovist trebuie administrat numai de către medici cu experiență în domeniul practicii clinice cu IRM.

- Informații generale

Doza necesară este administrată intravenos injectabil în bolus. IRM cu contrast îmbunătățit se poate începe imediat după aceea (la scurt timp de la injectare, în funcție de secvențele impulsurilor utilizate și de protocolul examinării).

Opacifierea optimă se observă în timpul primului pasaj arterial pentru ARM-CÎ și în decursul unei perioade de aproximativ 15 minute după injectarea Gadovist pentru indicații la nivelul SNC (timpul depinzând de tipul de leziune/țesut). Îmbunătățirea contrastului la nivel tisular durează în general, până la 45 de minute după injectarea Gadovist.

Secvențele de scanare T1 -ponderate sunt adecvate în mod particular pentru examinările cu contrast îmbunătățit.

Administrarea intravenoasă a mediului de contrast trebuie efectuată, dacă este posibil, cu pacientul în decubit dorsal. După administrare, pacientul trebuie ținut sub observație timp de cel puțin o jumătate de oră, deoarece experiența demonstrează că majoritatea reacțiilor adverse apar în acest interval de timp.

- Dozaj
- Adulți

Indicații la nivelul SNC:

Doza recomandată pentru adulți este de 0,1 mmol pe kilogram (mmol/kg). Aceasta corespunde la 0,1 ml/kg de soluție 1,0 M.

Dacă persistă o suspiciune clinică puternică privind prezența unei leziuni, cu toate că examenul IRM nu a evidențiat date semnificative, sau când obținerea unor informații mai precise ar putea influența terapia pacientului, se poate efectua o altă injecție cu cel mult 0,2 mmol/kg în decurs de 30 minute de la prima injecție.

IRM-CÎ la nivelul ficatului și rinichilor:

Doza recomandată pentru adulți este de 0,1 mmol pe kilogram (mmol/kg). Aceasta corespunde la 0,1 ml/kg de soluție 1,0 M.

ARM-CÎ:

Imaginea pentru 1 câmp vizual (CV): 7,5 ml pentru pacienți cu greutate sub 75 kg; 10 ml pentru pacienți cu greutate egală sau mai mare de 75 kg (corespunzând la 0,1-0,15 mmol/kg).

Imaginea pentru >1 câmp vizual (CV): 15 ml pentru pacienți cu greutate sub 75 kg; 20 ml pentru pacienți cu greutate corporală egală sau mai mare de 75 kg (corespunzând la 0,2-0,3 mmol/kg).

- Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Gadovist la pacienți cu vârstă sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind eficacitatea și siguranța.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Gadovist nu trebuie utilizat la pacienții cu hipopotasemie necorectată. La pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, Gadovist trebuie utilizat numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu, deoarece până în prezent sunt disponibile numai date limitate.

Gadovist trebuie utilizat cu o atenție specială la pacienții

- cu sindrom QT prelungit congenital cunoscut sau istoric familial de sindrom QT prelungit congenital
- cu aritmii cunoscute în antecedente după tratamentul cu medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă
- care urmează în prezent un tratament cu un medicament cunoscut că prelungeste repolarizarea cardiacă, de exemplu un antiaritmice de Clasa a III-a (de exemplu amiodaronă, sotalol).

Nu poate fi exclusă posibilitatea ca Gadovist să producă aritmii de tipul torsadei vârfurilor la anumiți pacienți (vezi pct. 5.3. Date preclinice de siguranță).

Deoarece eliminarea mediului de contrast este întârziată la pacienții cu insuficiență renală severă, în aceste cazuri trebuie evaluate foarte atent beneficiile în raport cu riscurile. În mod special în cazurile severe se recomandă eliminarea Gadovist din organism prin hemodializă extracorporeală: Pentru eliminarea agentului din organism trebuie efectuate cel puțin 3 ședințe de dializă în intervalul de 5 zile de la efectuarea injecției.

Nu s-a observat apariția insuficienței renale în timpul studiilor clinice efectuate la un număr limitat de pacienți. Datele sunt insuficiente pentru a putea exclude posibilitatea toxicității renale sau agravarea insuficienței renale.

Măsurile uzuale de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică ,privind în special excluderea materialelor feromagnetice, sunt de asemenea valabile în cazul utilizării Gadovist .

Ca și în cazul altor medii de contrast care conțin gadolinium, după administrarea Gadovist au fost observate reacții de hipersensibilitate., Pentru a putea interveni imediat într-o situație de urgență, medicamentele și aparatura adecvată (de exemplu o sondă endotraheală și ventilator) trebuie să fie imediat disponibile.

La pacienții cu predispoziție la alergii, decizia utilizării Gadovist trebuie luată după evaluarea deosebit de atentă a raportului risc-beneficiu. În cazuri rare s-au observat reacții anafilactice de tip întârziat (după câteva ore până la câteva zile).

Ca și în cazul altor agenți de contrast care conțin gadolinium, sunt necesare precauții speciale la pacienții cu prag convulsivant scăzut .

În timpul injectării Gadovist în venele de calibru mic este posibilă apariția unor reacții adverse ca înroșire și tumefacție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea de gadobutrol la femeile gravide. În studiile la animale doze repetate de gadobutrol, au produs întârzierea dezvoltării embrionare și embriofetalitate, dar nu și teratogenitate numai la nivelurile de doze toxice materne (de 8 până la 17 ori mai mari decât doza utilizată pentru diagnostic). Riscul potențial al administrării unice la om este necunoscut.

Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Excreția Gadovist în laptele matern nu a fost studiată până în prezent la om .
Cantități mici de gadobutrol se excretă în lapte la animale (mai puțin de 0,01% din doza administrată).
Alăptarea trebuie întreruptă timp de cel puțin 24 ore după administrarea de gadobutrol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.9 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt „rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)” și “mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

	Reacții adverse din datele studiilor clinice (obținute de la mai mult de 2900 pacienți)		Reacții adverse suplimentare din raportările spontane după introducerea pe piață
Clasificarea. pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
Tulburări cardiace			Stop cardiac, Tahicardie
Tulburări ale	Cefalee,	Parosmie	Pierderea conștienței,

	Reacții adverse din datele studiilor clinice (obținute de la mai mult de 2900 pacienți)		Reacții adverse suplimentare din raportările spontane după introducerea pe piață
Clasificarea, pe aparate, sisteme și organe	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)
sistemului nervos	Amețeli, Parestezie, Disgeuzie		Convulsii
Tulburări oculare			Conjunctivită, Edem palpebral
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee	Stop respirator, Bronhospasm, Cianoză, Edem orofaringian, Tuse, Strănut
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, Erupții cutanate	Edem facial, Hiperhidroză, Prurit, Eritem
Tulburări vasculare	Vasodilatație	Hipotensiune arterială	Colaps circulator, Hiperemie facială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul injectării, Reacții la locul injectării		Senzație de căldură, Stare generală de rău
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții anafilactoidice	Șoc anafilactoid

Informații suplimentare privind siguranța:

Mai puțin frecvent s-au observat senzații de frig, de cald sau durere la locul injectării, de scurtă durată și de intensitate ușoară până la moderată, asociate punției venoase sau injectării mediului de contrast.

În cazul injectării paravasculare, Gadovist poate produce durere tisulară cu durată de câteva minute.

În cazuri mai puțin frecvente au fost raportate reacții de hipersensibilitate (de exemplu, urticarie, erupții cutanate, vasodilatație); în general, aceste reacții au fost de intensitate ușoară până la moderată. În cazuri rare este posibilă apariția unor reacții anafilactoidice până la șoc. Rareori s-au observat reacții anafilactoidice de tip întârziat (după ore sau zile) (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu predispoziție la alergii prezintă mai frecvent reacții de hipersensibilitate în comparație cu alți pacienți.

4.9 Supradozaj

Doza maximă zilnică unică testată la om este de 1,5 mmol gadobutrol/kg.

Până în prezent, în timpul utilizării clinice nu s-au observat semne de intoxicație datorită supradozajului .

Datorită efectelor potențiale ale Gadovist asupra repolarizării cardiace în caz de supradozaj, tulburările de ritm cardiac pot fi posibile. Ca măsuri de precauție, se recomandă monitorizarea cardiovasculară (inclusiv ECG) și controlul funcției renale.

În caz de supradozaj, Gadovist poate fi eliminat din organism prin dializă extracorporeală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Codul ATC: V08C A09

Mediu de contrast paramagnetic.

Efectul de îmbunătățire a contrastului este mediat de către gadobutrol, un complex neionic care constă în gadolinium(III) și un ligand macrociclic, acidul dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecan-triacetic (butrol).

În doze clinice, gadobutrol duce la scurtarea timpului de relaxare a protonilor în apa tisulară. La 0,47 Tesla (20 MHz), pH 7 și 40°C, efectul paramagnetic (relaxivitatea) determinat prin efectul asupra timpului de relaxare spin-mediul (T1)-este de aproximativ $3,6 \text{ l mmol}^{-1}\text{sec}^{-1}$ iar timpul de relaxare spin-spin (T2) este de aproximativ $4 \text{ l mmol}^{-1}\text{sec}^{-1}$. În intervalul cuprins între 0,47 și 2 Tesla, relaxivitatea prezintă numai o dependență ușoară de forța câmpului magnetic.

Gadobutrol nu traversează bariera hematoencefalică intactă și în consecință nu se acumulează în țesutul cerebral normal sau în leziuni dacă bariera hematoencefalică este intactă. În cazul unor concentrații tisulare locale crescute de gadobutrol, efectul T2 duce la o diminuare a intensității semnalului.

Într-un studiu pivot de fază III asupra ficatului, sensibilitatea medie a IRM combinat pre și postcontrast pentru pacienții cărora li s-a administrat Gadovist a fost de 79% iar specificitatea de detectare a leziunilor și de clasificare a leziunilor hepatice maligne suspecte (analiză bazată pe pacient) a fost de 81%.

Într-un studiu pivot de fază III asupra rinichiului, sensibilitatea medie a fost de 91% (analiza bazată pe pacient) și de 85% (analiza bazată pe leziune) pentru clasificarea leziunilor renale maligne și benigne. Specificitatea medie a fost de 52% într-o analiză bazată pe pacient și de 82% într-o analiză bazată pe leziune.

Creșterea sensibilității de la IRM precontrast la IRM combinat pre și postcontrast pentru pacienții tratați cu Gadovist a fost de 33% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) și de 18% în studiul asupra rinichiului (analiza bazată pe pacient și analiza bazată pe leziune). Creșterea specificității de la IRM precontrast la IRM combinat pre și postcontrast a fost de 9% în studiul asupra ficatului (analiza bazată pe pacient) în timp ce nu a existat o creștere a specificității în studiul asupra rinichiului (atât analiza bazată pe pacient cât și analiza bazată pe leziune).

Toate rezultatele sunt rezultate medii obținute în studii orb.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, gadobutrol este distribuit rapid în spațiul extracelular. Legarea de proteinele plasmatică este nesemnificativă.

Parametrii farmacocinetici ai gadobutrolului la om sunt proporționali cu doza. Pentru o doză de cel mult 0,4 mmol gadobutrol/kg, valoarea concentrației plasmatică se reduce după o fază inițială de distribuție, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 1,8 ore (1,3-2-1 ore), identic cu viteza eliminării renale. La o doză de 0,1 mmol gadobutrol/kg, s-au măsurat în medie 0,59 mmol gadobutrol/l plasmă, la 2 minute după injectare și 0,3 mmol gadobutrol/l plasmă, la 60 minute după injectare. În decurs de 2 ore și respectiv 12 ore de la administrare se elimină prin urină peste 50% și respectiv peste 90% (sau 92%) din doza injectată. La o doză de 0,1 mmol gadobutrol/kg s-a eliminat în medie $100,3 \pm 2,6 \%$ din doză, în intervalul de 72 ore de la administrare. La persoanele sănătoase, clearance-ul renal al gadobutrolului este de

1,1 până la 1,7 ml min⁻¹kg⁻¹ și astfel este comparabil cu clearance-ul renal al inulinei, ceea ce demonstrează că eliminarea gadobutrolului se realizează în principal prin filtrare glomerulară. Mai puțin de 0,1% din doză este eliminată prin materii fecale. Nu au fost relevați metaboliți în plasmă sau urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Dozajul repetat în studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere a produs o întârziere a dezvoltării embrionare la șobolani și creșterea embrioletalității la maimuțe și iepuri numai la niveluri toxice materne de dozaj (de 8 până la 17 ori doza diagnostică). Nu se cunoaște dacă aceste efecte pot fi de asemenea induse prin administrare unică.

Efectele cardiovasculare observate la animale (câini), la niveluri de expunere similare (0,25 mmol/kg) și respectiv superioare (1,25 mmol/kg) nivelurilor maxime de expunere clinică, au fost reprezentate de o creștere tranzitorie, dependentă de doză, a tensiunii arteriale (5% și 10%, superioară grupului de control la care s-a administrat soluție salină) și contractilității miocardice (5% și 16% superioară grupului de control la care s-a administrat soluție salină).

Atât studiile privind siguranța farmacologică cardiovasculară cât și studiile clinice de fază I au evidențiat în cazul Gadovist, un potențial de blocare a canalelor cardiace de potasiu și un efect asupra repolarizării cardiace când este administrat în doze de 3 până la 8 ori mai mari decât dozele administrate la pacienți în mod normal. În consecință nu poate fi exclusă posibilitatea ca Gadovist să producă aritmii de tipul torsadei vârfurilor la anumiți pacienți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Calcobutrol sodic
Trometamol
Acid clorhidric
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului ambalat pentru vânzare:
3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu există precauții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O seringă preumplută a 10 ml (sticlă tip I) cu un piston (elastomer clorbutilic) și un capac fără filet (elastomer clorbutilic) conține 5 ml, 7,5 ml, 10 ml soluție injectabilă.

O seringă preumplută de 17 ml (sticlă tip II) cu un piston (elastomer clorbutilic) și un capac fără filet (elastomer clorbutilic) conține 15 ml soluție injectabilă.

O seringă preumplută de 20 ml (sticlă tip I) cu un piston (elastomer clorbutilic) și un capac fără filet (elastomer clorbutilic) conține 20 ml soluție injectabilă.

Dimensiunile ambalajului :
1 și 5 seringi preumplute

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie inspectat vizual înaintea utilizării.

Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii, apariția unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

Gadovist nu trebuie preparat decât cu puțin timp înainte de utilizare. Gadovist neutilizat în timpul unei examinări trebuie aruncat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: A se completa la nivel național

Data ultimei reînnoiri: 24.01.2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie de carton/Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă
Gadobutrol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține gadobutrol 604,72 mg (corespunzător la gadobutrol 1,0 mmol conținând gadolinium 157,25 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Calcobutrol sodic, Trometamol, Acid clorhidric, Apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

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. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

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

După prima deschidere se va utiliza imediat în decurs de 24 ore (păstrat la 2 – 8 °C).

[65 ml:]

După prima deschidere se va utiliza imediat în decurs de 24 ore (păstrat la 2 – 8 °C) sau în decurs de 8 ore (păstrat la temperatura camerei)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală] [A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

Cutie de carton/Ambalaj secundar

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă în seringă preumplută
Gadobutrol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml conține gadobutrol 604,72 mg (corespunzător la gadobutrol 1,0 mmol conținând gadolinium 157,25 mg).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Calcobutrol sodic, trometamol, acid clorhidric, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

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. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

14. CLASIFICAREA GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală] [A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

[A se completa la nivel național]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**Flacon a 7,5 ml****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă
Gadobutrol
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}
După prima deschidere se va utiliza imediat în decurs de 24 ore (păstrat la 2 – 8 °C).

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

7,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**Seringi preumplute (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Gadovist 1,0 mmol/ml soluție injectabilă în seringi preumplute
Gadobutrol
Intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {LL/AAAA}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot {număr}

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gadovist 1,0 mmol/ml, soluție injectabilă

Gadobutrol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau persoanei care vă administrează Gadovist (specialistul radiolog) sau personalului medical al spitalului/centrului IRM.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este GADOVIST și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra GADOVIST
3. Cum să utilizați GADOVIST
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează GADOVIST
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE GADOVIST ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gadovist este un mediu de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul creierului, măduvei spinării, vaselor de sânge, ficatului și rinichilor.

IRM este o formă de diagnostic medical prin imagini care se bazează pe comportamentul moleculelor de apă în țesuturile normale și bolnave. Acesta se realizează printr-un sistem complex de magneți și unde radio. Calculatoarele înregistrează activitatea și o traduc în imagini.

Gadovist se prezintă sub formă de soluție pentru injectare intravenoasă. Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

2. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA GADOVIST

Nu utilizați GADOVIST

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la gadobutrol sau la oricare dintre celelalte componente ale Gadovist (vezi "Ce conține Gadovist")

Aveți grijă deosebită când utilizați GADOVIST

- dacă suferiți sau ați suferit de alergii (de exemplu febra fânului, urticarie) sau astm bronșic
- dacă ați avut în antecedente o reacție la un mediu de contrast
- dacă aveți o funcție renală foarte redusă
- dacă aveți o afecțiune gravă a inimii sau vaselor de sânge
- dacă aveți valori reduse de potasiu în sânge
- dacă dumneavoastră sau cineva din familie ați avut vreodată probleme cu ritmul electric al inimii (sindrom de QT prelungit)
- dacă ați avut modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii după ce ați luat medicamente
- dacă suferiți de tulburări la nivelul creierului însoțite de convulsii sau de alte afecțiuni ale sistemului nervos

Înainte de a vi se administra Gadovist, spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile mai sus menționate. Medicul dumneavoastră va decide dacă examinarea planificată este sau nu posibilă.

- După utilizarea Gadovist pot apare reacții de tip alergic. Reacțiile severe sunt posibile. Au fost observate reacții care apar cu întârziere (după ore sau zile) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți un pacemaker cardiac sau dacă în corpul dumneavoastră există orice tipuri de implanturi sau clipsuri care conțin fier.
- Dacă vârsta dumneavoastră este sub 18 ani, nu se recomandă utilizarea Gadovist.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acestea includ în mod special: medicamente care modifică ritmul sau frecvența bătăilor inimii dumneavoastră

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă este posibil să fiți gravidă, deoarece Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau aveți intenția să alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă timp de cel puțin 24 ore după administrarea Gadovist..

Informații importante privind unele componente ale Gadovist

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză (calculat în funcție de cantitatea medie administrată la o persoană de 70 kg), cu alte cuvinte de fapt ‘fără sodiu’.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI GADOVIST

Gadovist este injectat de către medic într-o venă, prin intermediul unui ac mic. Gadovist va fi administrat imediat înaintea examenului dumneavoastră IRM.

După efectuarea injecției veți fi ținut sub observație timp de cel puțin 30 minute.

Doza efectivă de Gadovist care este potrivită în cazul dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră și de regiunea examinată:

O singură injecție de 0,1 mililitri Gadovist pe kg este în general suficientă (aceasta înseamnă că doza pentru o persoană care cântărește 70 kg ar fi de 7 mililitri). Cantitatea totală care poate fi administrată este de maxim 0,3 mililitri de Gadovist pe kg.

Informațiile suplimentare privind administrarea și manipularea Gadovist sunt furnizate la sfârșitul prospectului.

Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din GADOVIST:

Supradozajul este puțin probabil. Dacă acest lucru se întâmplă, medicul va trata orice simptom care va apare. În unele situații, el va verifica dacă inima și rinichii dumneavoastră funcționează în mod corespunzător.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Gadovist poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse în funcție de probabilitatea lor de apariție, utilizând următoarele categorii:

Mai puțin frecvente: aceste reacții pot să apară la 1 până la 10 din 1000 pacienți.

Rare: aceste reacții pot să apară la 1 până la 10 din 10000 pacienți.

Reacțiile adverse care au fost observate în studiile clinice înainte de aprobarea Gadovist :

Mai puțin frecvente:	Rare:
Durere de cap	Tulburări ale simțul mirosului
Amețeli	Dificultăți respiratorii
Senzație de amorțeală și furnicături	Vărsături
Tulburări ale simțului gustului	Urticarie (erupție de tip înțepătură de urzică)
Greață (senzație de rău)	Erupție pe piele
Dilatarea vaselor de sânge	Tensiune arterială scăzută
Durere la locul injectării	Reacții de tip alergic
Reacție la locul injectării	

În cazuri mai puțin frecvente, în timpul sau după administrarea Gadovist, s-au observat senzații de frig, de cald sau durere la locul de injectare, de scurtă durată și de intensitate ușoară până la moderată.

Gadovist poate produce durere locală care durează timp de câteva minute dacă este injectat pe lângă venă (paravenos).

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate după aprobarea Gadovist:

Rare:
Stop cardiac, Frecvență cardiacă crescută
Pierderea conștienței, Convulsii
Conjunctivită, Umflarea (edemul) pleoapelor
Dificultăți de respirație (bronhospasm, umflarea gâtului), Stop respirator, Învinețirea buzelor, Tuse, Strănut
Umflarea (edemul) feței, Transpirație excesivă, Mâncărime, Înroșirea pielii
Leșin, Înroșirea feței
Senzație de căldură, Senzație generală de rău
Reacții severe de tip alergic (șoc)

Ca și în cazul altor medii de contrast care conțin gadolinium, în cazuri rare pot apare **reacții de tip alergic** (hipersensibilitate și anafilaxie), inclusiv reacții severe (șoc) care pot să necesite intervenția medicală imediată. Primele semne care indică faptul că are loc o astfel de reacție severă pot fi umflarea ușoară a feței, buzelor sau gâtului, tuse, mâncărime, curgerea nasului, strănut și urticarie (erupție de tip înțepătură de urzică).

Spuneți imediat personalului din departamentul IRM dacă prezentați vreunul din aceste semne sau dacă aveți dificultăți de respirație.

În cazuri rare s-au observat reacții alergice de tip întârziat, care au apărut la ore sau zile după administrarea Gadovist. Dacă aceasta vi se întâmplă, spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GADOVIST

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Gadovist după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține GADOVIST

- Substanța activă este gadobutrol 604,72 mg, echivalent cu 1 mmol/ml.
- Celelalte componente sunt calcobutrol sodic, trometamol, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

1 flacon cu 7,5 ml soluție conține gadobutrol 4535 mg.

1 flacon cu 15 ml soluție conține gadobutrol 9070 mg.

1 flacon cu 30 ml soluție conține gadobutrol 18141 mg.

1 flacon pentru perfuzie cu 65 ml soluție conține gadobutrol 39307 mg.

Cum arată GADOVIST și conținutul ambalajului

Gadovist este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Conținutul ambalajului:

1 sau 10 flacoane pentru injectare cu 7,5, 15 sau 30 ml soluție injectabilă

1 sau 10 flacoane pentru perfuzie cu 65 ml soluție injectabilă (în flacon pentru perfuzie a 100 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

[A se completa la nivel național]

Producătorul:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 13342 Berlin, Germania

Telefon: +49 30 468-1111

Acest medicament este autorizat în statele membre ale EEA (Zona Economică Europeană) sub următoarele nume:

Austria	Gadovist
---------	----------

Belgia	Gadovist
Danemarca	Gadovist
Finlanda	Gadovist
Franța	Gadovist
Germania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Olanda	Gadovist
Norvegia	Gadovist
Portugalia	Gadovist
Spania	Gadovist
Suedia	Gadovist
Marea Britanie	Gadovist

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}. [A se completa la nivel național]

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

- Înainte de injectare

Acest medicament este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie. Trebuie examinat vizual înaintea utilizării.

Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă modificare accentuată a culorii, apariția unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

- Manipulare

Flacoane

Gadovist trebuie aspirat din flacon în seringă numai cu puțin timp înainte de utilizare. Mediul de contrast neutilizat în timpul unui examen trebuie aruncat.

Recipiente de volum mare

Următoarele reguli suplimentare se aplică în cazul utilizării flaconului pentru perfuzie care conține 65 ml: Mediul de contrast trebuie administrat prin intermediul unui injector automat. Tubul de la injector la pacient (tubul pacientului) trebuie înlocuit după fiecare examen.

Orice soluție de mediu de contrast rămasă în flacon, tubulatura de conectare și toate componentele de unică folosință ale sistemului injector trebuie aruncată în decurs de 8 ore. Trebuie respectate cu strictețe orice informații suplimentare furnizate de către producătorul instrumentelor respective.

Orice soluție neutilizată la un singur examen trebuie aruncată în conformitate cu reglementările locale.

Informații suplimentare privind utilizarea Gadovist sunt furnizate la pct. 3 al prospectului.

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Gadovist 1,0 mmol/ml, soluție injectabilă, seringă preumplută

Gadobutrol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau persoanei care vă administrează Gadovist (specialistul radiolog) sau personalului medical al spitalului/centrului IRM.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este GADOVIST și pentru ce se utilizează
2. Înainte de a vi se administra GADOVIST
3. Cum să utilizați GADOVIST
4. Reacții adverse posibile
6. Cum se păstrează GADOVIST
6. Informații suplimentare

2. CE ESTE GADOVIST ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Gadovist este un mediu de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul creierului, măduvei spinării, vaselor de sânge, ficatului și rinichilor.

IRM este o formă de diagnostic medical prin imagini care se bazează pe comportamentul moleculelor de apă în țesuturile normale și bolnave. Acesta se realizează printr-un sistem complex de magneți și unde radio. Calculatoarele înregistrează activitatea și o traduc în imagini.

Gadovist se prezintă sub formă de soluție pentru injectare intravenoasă. Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

4. ÎNAINTE DE A VI SE ADMINISTRA GADOVIST

Nu utilizați GADOVIST

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la gadobutrol sau la oricare dintre celelalte componente ale Gadovist (vezi "Ce conține Gadovist")

Aveți grijă deosebită când utilizați GADOVIST

- dacă suferiți sau ați suferit de alergii (de exemplu febra fânului, urticarie) sau astm bronșic
- dacă ați avut în antecedente o reacție la un mediu de contrast
- dacă aveți o funcție renală foarte redusă
- dacă aveți o afecțiune gravă a inimii sau vaselor de sânge
- dacă aveți valori reduse de potasiu în sânge
- dacă dumneavoastră sau cineva din familie ați avut vreodată probleme cu ritmul electric al inimii (sindrom de QT prelungit)
- dacă ați avut modificări ale ritmului sau frecvenței bătăilor inimii după ce ați luat medicamente
- dacă suferiți de tulburări la nivelul creierului însoțite de convulsii sau de alte afecțiuni ale sistemului nervos

Înainte de a vi se administra Gadovist, spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre situațiile mai sus menționate. Medicul dumneavoastră va decide dacă examinarea planificată este sau nu posibilă.

- După utilizarea Gadovist pot apare reacții de tip alergic. Reacțiile severe sunt posibile. Au fost observate reacții care apar cu întârziere (după ore sau zile) (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”).
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți un pacemaker cardiac sau dacă în corpul dumneavoastră există orice tipuri de implanturi sau clipsuri care conțin fier.
- Dacă vârsta dumneavoastră este sub 18 ani, nu se recomandă utilizarea Gadovist.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acestea includ în mod special: medicamente care modifică ritmul sau frecvența bătăilor inimii dumneavoastră

Sarcina și alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau dacă este posibil să fiți gravidă, deoarece Gadovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau aveți intenția să alăptați. Alăptarea trebuie întreruptă timp de cel puțin 24 ore după administrarea Gadovist..

Informații importante privind unele componente ale Gadovist

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe doză (calculat în funcție de cantitatea medie administrată la o persoană de 70 kg), cu alte cuvinte de fapt ‘fără sodiu’.

5. CUM SĂ UTILIZAȚI GADOVIST

Gadovist este injectat de către medic într-o venă, prin intermediul unui ac mic. Gadovist va fi administrat imediat înaintea examenului dumneavoastră IRM.

După efectuarea injecției veți fi ținut sub observație timp de cel puțin 30 minute.

Doza efectivă de Gadovist care este potrivită în cazul dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră și de regiunea examinată:

O singură injecție de 0,1 mililitri Gadovist pe kg este în general suficientă (aceasta înseamnă că doza pentru o persoană care cântărește 70 kg ar fi de 7 mililitri). Cantitatea totală care poate fi administrată este de maxim 0,3 mililitri de Gadovist pe kg.

Informațiile suplimentare privind administrarea și manipularea Gadovist sunt furnizate la sfârșitul prospectului.

Dacă vi se administrează mai mult decât trebuie din GADOVIST:

Supradozajul este puțin probabil. Dacă acest lucru se întâmplă, medicul va trata orice simptom care va apare. În unele situații, el va verifica dacă inima și rinichii dumneavoastră funcționează în mod corespunzător.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Gadovist poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse în funcție de probabilitatea lor de apariție, utilizând următoarele categorii:

Mai puțin frecvente: aceste reacții pot să apară la 1 până la 10 din 1000 pacienți.

Rare: aceste reacții pot să apară la 1 până la 10 din 10000 pacienți.

Reacțiile adverse care au fost observate în studiile clinice înainte de aprobarea Gadovist :

Mai puțin frecvente:	Rare:
Durere de cap	Tulburări ale simțul mirosului
Amețeli	Dificultăți respiratorii
Senzație de amorțeală și furnicături	Vărsături
Tulburări ale simțului gustului	Urticarie (erupție de tip înțepătură de urzică)
Greață (senzație de rău)	Erupție pe piele
Dilatarea vaselor de sânge	Tensiune arterială scăzută
Durere la locul injectării	Reacții de tip alergic
Reacție la locul injectării	

În cazuri mai puțin frecvente, în timpul sau după administrarea Gadovist, s-au observat senzații de frig, de cald sau durere la locul de injectare, de scurtă durată și de intensitate ușoară până la moderată.

Gadovist poate produce durere locală care durează timp de câteva minute dacă este injectat pe lângă venă (paravenos).

Reacții adverse suplimentare care au fost raportate după aprobarea Gadovist:

Rare:
Stop cardiac, Frecvență cardiacă crescută
Pierderea conștienței, Convulsii
Conjunctivită, Umflarea (edemul) pleoapelor
Dificultăți de respirație (bronhospasm, umflarea gâtului), Stop respirator, Învinețirea buzelor, Tuse, Strănut
Umflarea (edemul) feței, Transpirație excesivă, Mâncărime, Înrășirea pielii
Leșin, Înrășirea feței
Senzație de căldură, Senzație generală de rău
Reacții severe de tip alergic (șoc)

Ca și în cazul altor medii de contrast care conțin gadolinium, în cazuri rare pot apare **reacții de tip alergic** (hipersensibilitate și anafilaxie), inclusiv reacții severe (șoc) care pot să necesite intervenția medicală imediată. Primele semne care indică faptul că are loc o astfel de reacție severă pot fi umflarea ușoară a feței, buzelor sau gâtului, tuse, mâncărime, curgerea nasului, strănut și urticarie (erupție de tip înțepătură de urzică).

Spuneți imediat personalului din departamentul IRM dacă prezentați vreunul din aceste semne sau dacă aveți dificultăți de respirație.

În cazuri rare s-au observat reacții alergice de tip întârziat, care au apărut la ore sau zile după administrarea Gadovist. Dacă aceasta vi se întâmplă, spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau specialistului radiolog.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ GADOVIST

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Gadovist după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține GADOVIST

- Substanța activă este gadobutrol 604,72 mg, echivalent cu 1 mmol/ml.
- Celelalte componente sunt calcobutrol sodic, trometamol, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

1 seringă preumplută cu 5,0 ml soluție conține gadobutrol 3023 mg.
1 seringă preumplută cu 7,5 ml soluție conține gadobutrol 4535 mg.
1 seringă preumplută cu 10 ml soluție conține gadobutrol 6047 mg.
1 seringă preumplută cu 15 ml soluție conține gadobutrol 9070 mg.
1 seringă preumplută cu 20 ml soluție conține gadobutrol 12094 mg.

Cum arată GADOVIST și conținutul ambalajului

Gadovist este o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie. Conținutul ambalajului:

1 sau 5 seringi preumplute cu 5, 7,5, 10 ml soluție injectabilă (în seringă preumplută a 10 ml)
1 sau 5 seringi preumplute cu 15 ml soluție injectabilă (în seringă preumplută a 17 ml)
1 sau 5 seringi preumplute cu 20 ml soluție injectabilă

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

[A se completa la nivel național]

Producătorul:

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

Acest medicament este autorizat în statele membre ale EEA (Zona Economică Europeană) sub următoarele nume:

Austria	Gadovist
Belgia	Gadovist

Danemarca	Gadovist
Finlanda	Gadovist
Franța	Gadovist
Germania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Olanda	Gadovist
Norvegia	Gadovist
Portugalia	Gadovist
Spania	Gadovist
Suedia	Gadovist
Marea Britanie	Gadovist

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}. [A se completa la nivel național]

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

- Înaintea injecției

Acest medicament este o soluție limpede, incoloră sau ușor gălbuie. Trebuie examinat vizual înaintea utilizării.

Gadovist nu trebuie utilizat în cazul în care prezintă decolorare accentuată, apariția unor particule în suspensie sau ambalaj cu defect.

- Manipulare

Gadovist trebuie preparat doar imediat înainte de utilizare. Mediul de contrast neutilizat în timpul unui examen trebuie aruncat

Orice soluție neutilizată la o examinare trebuie aruncată în conformitate cu reglementările locale.

Informații suplimentare privind utilizarea Gadovist sunt furnizate la pct. 3 al prospectului.