

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORMIEM, SILY LIEKOV, SPÔSOBOV PODÁVANIA,
DRŽITEĽOV POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh</u>	<u>Vymyslený názov lieku</u>	<u>Sila</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
DE - Nemecko	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injekčný roztok	Intravenózne použitie
DE - Nemecko	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	Intravenózne použitie
ES - Španielsko	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injekčný roztok	Intravenózne použitie
ES - Španielsko	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke	Intravenózne použitie

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU GADOBUTROL

1. Úvod a podkladové informácie

Gadograf obsahuje gadobutrol, neutrálny makrocyclický gadolíniový komplex zvyšujúci kontrast, ktorý sa používa pri magnetickej rezonancii (*magnetic resonance imaging*, MRI). MRI je bežne používaná technika na vyhodnotenie a zistenie difúzneho ochorenia pečene a aj na ďalšiu charakterizáciu fokálneho ochorenia pečene. Kontrastné látky na báze Gd sa často podávajú pred dynamickou magnetickou rezonanciou pečene so zvýšeným kontrastom a prispievajú k zlepšeniu detekcie a klasifikácie fokálnych lézií pečene.

Techniky MRI sa stávajú stále dôležitejšie pri renálnych patológiách, najmä v kombinácii s kontrastnou látkou, ktorá umožňuje stanovenie rôznych stavov renálnej perfúzie. Po intravenózne bolusovej injekcii prípravku Gadograf sa dôležitá informácia o hyperperfúzii alebo hypoperfúzii orgánu a lézií dá získať pomocou MRI, ktorá umožňuje lepšiu diferenciáciu patologických procesov a charakterizáciu renálneho útvaru a aj zistenie stupňa renálnych novotvarov.

Gadograf obsahuje nešpecifické extracelulárne gadolíniové cheláty s nízkou molekulovou hmotnosťou a dodáva sa vo formulácii 1,0 mmol gadolína/ml, s osmolalitou 1 603 mosmol/kg H₂O pri 37 °C. Gadograf bol prvou paramagnetickou kontrastnou látkou, ktorá bola vyvinutá v 1,0 molárnom roztoku, na základe čoho je pri aplikácii potrebný menší objem pri vyššom dávkovaní.

Gadograf 1,0 mmol/ml (INN gadobutrol) bol schválený na „**Zlepšenie kontrastu pri kraniálnom a spinálnom zobrazení magnetickou rezonanciou**“ v Nemecku v januári 2000 a potom prostredníctvom postupu vzájomného uznávania v júli 2001 v Španielsku. V novembri 2003 sa indikácia rozšírila takto: „**Magnetická rezonančná angiografia so zvýšeným kontrastom**“ (CE-MRA).

2. Postup žiadosti o schválenie

V júni 2005 sa v Nemecku začal postup MR ako RMS pre variáciu typu II v pridaní indikácie „**Magnetická rezonancia ďalších oblastí tela so zvýšeným kontrastom: pečeň, obličky**“ s nasledovným znením týkajúcim sa dávkovania a spôsobu podávania/dávkovania: „**Magnetická rezonancia ďalších oblastí tela so zvýšeným kontrastom (CE-MRI): Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmol na kilogram telesnej hmotnosti (mmol/kg TH). To zodpovedá 0,1 ml/kg TH 1,0 M roztoku.**“

Postup vzájomného uznávania bol ukončený 221. deň od podania žiadosti, dňa 9. mája 2006, schválením navrhutej indikácie a zahrnutím výsledkov štúdií o zobrazovaní pečene a obličiek do časti 5.1.

Po schválení bola v Španielsku vznesená závažná námietka týkajúca sa znenia indikácie, pretože Španielsko dospelo k záveru, že schválená indikácia neodzrkadľuje skúmanú populáciu v dvoch pivotných štúdiách predložených pre túto zmenu prípravku Gadograf, ani klinický kontext, v rámci ktorého Gadograf preukázal rovnakú diagnostickú presnosť ako porovnávací látka.

Po ukončení tohto postupu Španielska agentúra pre lieky a zdravotnícke produkty iniciovala pred výborom CHMP arbitrážne konanie podľa článku 36 ods. 1 smernice 2001/83/ES.

Výbor CHMP vzal do úvahy dôvody tejto žiadosti o schválenie a počas plenárneho zasadnutia v máji 2006 schválil zoznam otázok a požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby reagoval na závažnú námietku týkajúcu sa verejného zdravia. Držiteľovi povolenia na uvedenie na trh boli predložené tieto otázky na zodpovedanie:

1. Aktuálna indikácia neodzrkadľuje skúmanú populáciu v dvoch pivotných štúdiách predložených pre túto variáciu prípravku Gadograf ani klinický kontext, v rámci ktorého Gadograf preukázal rovnakú diagnostickú presnosť ako porovnávací látka. Keďže do dvoch pivotných štúdií boli zahrnutí len pacienti s veľkým podozrením na fokálne ochorenie pečene alebo obličiek alebo s dôkazom takéhoto ochorenia na základe iných diagnostických testov alebo histopatológie, schválená indikácia musí odzrkadľovať skúmanú populáciu a nie akéhokoľvek pacienta, ktorý podstupuje MRI pečene alebo obličiek so zvýšeným kontrastom. Navyše by znenie indikácie malo odzrkadľovať aj klinický kontext, v rámci ktorého Gadograf preukázal rovnakú diagnostickú presnosť ako porovnávací látka,

to znamená presne lokalizovať najmenej jednu malígnu léziu pečene alebo obličiek v prípade pacienta, u ktorého bolo použité kombinované prekontrastné a postkontrastné zobrazenie MR.

“Magnetická rezonancia so zvýšeným zobrazovacím kontrastom (MRI) v prípade pacientov s veľkým podozrením na fokálne ochorenie pečene alebo obličiek alebo s dôkazom takého ochorenia na základe iných diagnostických testov alebo histopatológie, určená na presnú lokalizáciu malígnych lézií pečene alebo obličiek.”

2. Požadovaná indikácia nemôže byť schválená pre pediatrickú populáciu vo veku menej ako 18 rokov, pretože v predložených pivotných štúdiách nie sú údaje o účinnosti a bezpečnosti v tejto populácii, pokiaľ ide o používanie prípravku Gadograf pre MRI so zvýšeným kontrastom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí do časti 4.2 zahrnúť nasledujúcu vetu:

“Gadograf sa neodporúča používať u populácie do 18 rokov kvôli nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti.”

3. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol vyzvaný, aby buď priamo, alebo nepriamo predložil informácie o klinickej využiteľnosti tohto produktu pre žiadanú indikáciu podľa pokynov na hodnotenie diagnostických látok (CPMP/EWP/1119/98). Jednou z požiadaviek na diagnostickú látku, ktorá má byť schválená, je preukázať relevantný vplyv na diagnostické uvažovanie v klinickom kontexte, v ktorom sa má test používať, ak sa takýto vplyv nedá preukázať nepriamo alebo z historických údajov. Nie je úplne zrejmé, či presné diagnostické informácie samé osebe sú prínosom, takže žiadosť o povolenie by mohla podporiť tieto informácie ako klinicky užitočné priamym hodnotením tohto aspektu v predložených klinických skúškach alebo v skúškach, ktoré boli v minulosti publikované ako vedecké dôkazy.

3. Diskusia

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh 29. septembra 2006 predložil výboru CHMP svoju odpoveď na zoznam otázok. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v odpovedi na otázku 1 pripúšťa, že populácia pacientov skúmaná v pivotných skúškach má určité obmedzenia v porovnaní s celkovou predpokladanou populáciou pacientov podstupujúcou CE-MRI, avšak tieto obmedzenia sú výsledkom metodologických požiadaviek na primerané preukázanie diagnostickej účinnosti MRI zlepšenou prípravkom Gadograf v pivotných štúdiách. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v odpovedi na otázku 2 priznal, že Gadograf nebol primerane preskúmaný, pokiaľ ide o všetky jeho schválené indikácie (vrátane novej indikácie MRI pečene a obličiek so zvýšeným kontrastom) v prípade pacientov mladších ako 18 rokov.

Výbor CHMP vzal do úvahy odpoveď, ktorú 16. novembra 2006 poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh a ktorú zhodnotili spravodajcovia, a prijal žiadosť o doplňujúce informácie, v ktorej bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby ďalej rozšíril otázku klinickej využiteľnosti a aby komentoval navrhnuté znenia týkajúce sa indikácie v Súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.1 a týkajúce sa dávkovania v časti 4.2.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa vo svojej odpovedi venoval otázke klinickej využiteľnosti tak, že porovnal MRI vylepšenú prípravkom Gadograf s MRI vylepšenou prípravkom Magnevist, pričom zdôraznil diagnostickú účinnosť prípravku Gadograf. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej súhlasil so znením, ktoré navrhol výbor CHMP nasledovne:

Časť 4.1 (Indikácia):

„Magnetická rezonancia pečene alebo obličiek so zvýšeným kontrastom v prípade pacientov s veľkým podozrením alebo s dôkazom na fokálne lézie určená na klasifikáciu týchto lézií ako benígnych alebo malígnych“.

Časť 4.2 (Dávkovanie):

“Gadograf sa neodporúča používať u populácie do 18 rokov kvôli nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti.”

4. Závery

Keďže otázke klinickej využiteľnosti bola venovaná dostatočná pozornosť a držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s navrhnutým znením, výbor CHMP zastáva názor, že na základe predložených údajov je možné vyvodiť záver, že na základe pivotných štúdií porovnávajúcich magnetickú rezonanciu vylepšenú prípravkom Gadograf s magnetickou rezonanciou vylepšenou prípravkom Magnevist bola primerane stanovená diagnostická účinnosť prípravku Gadograf pre klasifikáciu fokálnych lézií pečene alebo obličiek ako benígnych alebo malígnych a aj klinická bezpečnosť prípravku Gadograf.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh aktualizoval časti Súhrnu charakteristických vlastností lieku 4.1 a 4.2 v súlade s požiadavkami výboru CHMP.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže

- Výbor vzal do úvahy žiadosť o schválenie podľa článku 36 ods. 1 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre Gadograf a súvisiace názvy uvedené v prílohe I;
- **výbor CHMP odporučil, že pre Gadograf môže byť schválená nasledujúca ďalšia indikácia:**
„Magnetická rezonancia pečene alebo obličiek so zvýšeným kontrastom v prípade pacientov s veľkým podozrením alebo s dôkazom na fokálne lézie určená na klasifikáciu týchto lézií ako benígnych alebo malígnych.“

Výbor CHMP odporučil variáciu (rozšírenie indikácie) povolenia na uvedenie na trh pre Gadograf a súvisiace názvy (pozri prílohu I) v súlade so Súhrnom charakteristických vlastností lieku uvedeným v prílohe III.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (zodpovedá 1,0 mmolu gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolína).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Fyzikálno-chemické vlastnosti:

Osmolalita pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozita pri 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Číra, bezfarebná až bledožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tento liek je len na diagnostické použitie.

Zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní lebečnej dutiny a miechy pomocou zobrazovania magnetickou rezonanciou (NMR).

Vysokokontrastná NMR pečene alebo obličiek u pacientov so silným podozrením alebo diagnostikovanými ohniskovými léziami na účely ich klasifikovania ako benígnych alebo malígnych lézií.

Zvýšenie kontrastu pri magnetickej rezonančnej angiografii (CE-NMRA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gadograf smú podávať iba lekári so skúsenosťami v oblasti klinickej NMR.

- Všeobecné informácie

Požadovaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia. Vysokokontrastná NMR sa môže vykonávať okamžite po podaní (krátko po injekčnom podaní v závislosti od použitých impulzných sekvencií a protokolu vyšetrenia).

Optimálna opacifikácia sa pozoruje počas prvého arteriálneho prechodu pre CE-NMRA a do približne 15 minút po injekcii Gadografu pre indikácie CNS (čas závisí od typu lézie/tkaniva). Zvýšenie kontrastu tkaniva trvá vo všeobecnosti maximálne 45 minút po injekcii Gadografu.

Na vyšetrenia so zvýšeným kontrastom sú obzvlášť vhodné T1-vážené skenovacie sekvencie .

Intravaskulárne podávanie kontrastného média sa má vykonávať podľa možnosti ležiacemu pacientovi. Pacient sa má po podaní pozorovať aspoň pol hodiny, pretože podľa skúseností sa väčšina nežiaducich účinkov vyskytuje počas tohto intervalu.

- Dávkovanie
- Dospelí

Indikácie pre CNS:

Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmolu na kilogram telesnej hmotnosti (mmol/kg telesnej hmotnosti). To zodpovedá 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti 1,0 M roztoku.

Ak pretrváva výrazné klinické podozrenie na lézie napriek normálnemu výsledku NMR alebo ak by presnejšie informácie mohli ovplyvniť liečbu pacienta, môže sa do 30 minút od prvej injekcie podať ďalšia injekcia až do 0,2 mmol/kg telesnej hmotnosti.

CE-NMR pečene a obličiek:

Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmolu na kilogram telesnej hmotnosti. To zodpovedá 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti 1,0 M roztoku.

CE-NMRA:

Zobrazenie 1 zorného poľa (FOV): 7,5 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 10 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,1 – 0,15 mmol/kg telesnej hmotnosti).

Zobrazenie >1 zorného poľa (FOV): 15 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 20 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,2 – 0,3 mmol/kg telesnej hmotnosti).

- **Pediatrickí pacienti**

Gadograf sa neodporúča používať u populácie do 18 rokov kvôli nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gadograf sa nemá používať u pacientov s nekorigovanou hypokalémiou. Pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením sa má Gadograf podávať až po dôkladnom zhodnotení rizika a prínosu, pretože zatiaľ sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Gadograf sa má používať obzvlášť opatrne u pacientov:

- s diagnostikovaným vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo s rodinnou anamnézou vrodeného syndrómu dlhého intervalu QT,
- s v minulosti diagnostikovanou arytmiou po užívaní liekov, ktoré predlžujú repolarizáciu srdca,
- ktorí momentálne užívajú liek, o ktorom sa vie, že predlžuje repolarizáciu srdca, ako napríklad antiarytmiká triedy III (napríklad amiodarón, sotalol).

Nedá sa vylúčiť možnosť, že Gadograf spôsobí u individuálneho pacienta arytmiu typu „torsade de pointes“ (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

Keďže u pacientov s výrazne zhoršenou činnosťou obličiek je vylučovanie kontrastného média oneskorené, v takýchto prípadoch je nutné veľmi dôkladné zváženie prínosov a rizík. V obzvlášť závažných prípadoch sa odporúča odstrániť Gadograf z tela mimotelovou hemodialýzou: Na odstránenie látky z tela sú potrebné najmenej 3 dialýzy počas 5 dní od injekčného podania.

Počas klinických štúdií vykonávaných u obmedzeného počtu pacientov sa nepozorovalo žiadne zhoršenie činnosti obličiek. Údaje sú príliš obmedzené na to, aby sa dala vylúčiť možnosť toxických účinkov na obličky alebo ďalšie zhoršenie činnosti obličiek.

Obvyklé bezpečnostné požiadavky pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou, najmä vylúčenie feromagnetických materiálov, platia aj pri používaní Gadografu.

Reakcie z precitlivenosti, ako sa pozorovali v prípade iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, sa pozorovali aj po podaní Gadografu. Z dôvodu zabezpečenia okamžitej reakcie na núdzový stav musia byť k dispozícii lieky a zariadenia (napríklad endotracheálna trubica a respirátor).

U pacientov s alergickou predispozíciou sa rozhodnutie použiť Gadograf musí vykonať po obzvlášť dôkladnom vyhodnotení rizika a prínosu. V zriedkavých prípadoch sa pozorovali oneskorené anafylaktické reakcie (po hodinách až dňoch).

Tak ako u iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, aj tu je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s nízkym prahom pre vznik záchvatov.

Počas injekčného podávania Gadografu do žíl s malým priesvitom existuje možnosť nežiaducich účinkov, ako napríklad sčervenanie a opuch.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Gravidita a laktácia

O použití gadobutrolu u gravidných žien nie sú k dispozícii dostatočné údaje. V štúdiách na zvieratách opakované podávanie gadobutrolu iba pri dávkach toxických pre matku (8- až 17-násobok diagnostickej dávky) spôsobilo spomalenie embryonálneho vývoja a embryonálnu úmrtnosť, ale žiadne teratogénne účinky. V prípade jednorazového podania u ľudí potenciálne riziko nie je známe.

Gadograf má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Prechádzanie Gadografu do materského mlieka sa doteraz u ľudí neskúmalo.

Malé množstvá gadobutrolu sa dostávajú do mlieka u zvierat (menej ako 0,01 % z podanej dávky). Dojčenie sa má prerušiť najmenej na 24 hodín po podaní gadobutrolu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú „zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)“ až „menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

	Nežiaduce reakcie z údajov získaných počas klinických štúdií (skúsenosti s viac ako 2900 pacientmi)		Ďalšie nežiaduce reakcie z poregistračných spontánnych hlásení
Trieda orgánových systémov	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti			zastavenie srdca, tachykardia

	Nežiaduce reakcie z údajov získaných počas klinických štúdií (skúsenosti s viac ako 2900 pacientmi)		Ďalšie nežiaduce reakcie z poregistračných spontánnych hlásení
Trieda orgánových systémov	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, parestézia, porucha chuti	parosmia	strata vedomia, kŕče
Ochorenia oka			zápal spojoviek, edém očného viečka
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	zastavenie dýchania, bronchospazmus, cyanóza, orofaryngálny opuch, kašeľ, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, vyrážky	edém tváre, hyperhidróza, pruritus, erytém
Cievne poruchy	vazodilatácia	hypotenzia	zlyhanie krvného obehu, návaly tepla
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu		pocit tepla, nevoľnosť
Poruchy imunitného systému		anafylaktoidná reakcia	anafylaktoidný šok

Ďalšie bezpečnostné informácie:

V súvislosti s prepichnutím cievy alebo injekčným podaním kontrastnej látky sa menej často pozorovali krátkodobé mierne až stredne silné pocity chladu, tepla alebo bolesti v mieste vpichu.

Pri paravaskulárnom injekčnom podaní môže Gadograf spôsobiť bolesť tkaniva trvajúcu aj niekoľko minút.

Reakcie z precitlivenosti (napríklad urtikária, vyrážka, vazodilatácia) sa hlásili menej často a mali väčšinou miernu až strednú intenzitu. V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť anafylaktoidné reakcie až šok. Zriedkavo sa pozorovali oneskorené anafylaktoidné reakcie (po hodinách až dňoch) (pozri časť 4.4). Pacienti s alergickou predispozíciou majú reakcie z precitlivenosti častejšie než iní pacienti.

4.9 Predávkovanie

Maximálna jednorazová denná dávka testovaná u ľudí predstavuje 1,5 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti.

Doteraz sa počas klinického používania nepozorovali žiadne príznaky intoxikácie z predávkovania.

Z dôvodu možných účinkov Gadografu na repolarizáciu srdca v prípadoch predávkovania sa môžu vyskytovať poruchy srdcového rytmu. Z preventívnych dôvodov sa odporúča monitorovanie kardiovaskulárneho systému (vrátane EKG) a kontrola činnosti obličiek.

V prípade predávkovania sa Gadograf môže odstrániť z tela pomocou mimotelovej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: V08C A09

Paramagnetické kontrastné látky

Účinok na zvyšovanie kontrastu sprostredkúva gadobutrol, neiónový komplex obsahujúci gadolínium(III) a makrocyclický ligand kyseliny dihydroxy-hydroxymetylpropyl-tetraazacyklododekán-trioctovej (butrol).

Pri klinických dávkach gadobutrol spôsobuje skracovanie relaxačných časov protónov v tkanivovej vode. Pri 0,47 T (20 MHz), pH 7 a 40 °C je paramagnetický účinok (relaxivita), určený z účinku na spin-mriežkový relaxačný čas (T1), približne $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a spin-spinový relaxačný čas (T2) je približne $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. V rozsahu 0,47 až 2,0 Tesla relaxivita vykazuje iba miernu závislosť od sily magnetického poľa.

Gadobutrol neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou, a preto sa neakumuluje v zdravom mozgovom tkanive ani v léziách pri neporušenej hematoencefalickej bariére. Účinok na čas T2 spôsobuje pri vysokých lokálnych koncentráciách gadobutrolu v tkanive zoslabenie intenzity signálu.

Priemerná citlivosť v kombinovanej pred- a postkontrastnej NMR v pivotnej štúdii pečene fázy III dosahovala u pacientov, ktorým sa podával Gadograf, hodnotu 79 % a špecifičnosť dosahovala hodnotu 81 % pre detekciu lézií a klasifikáciu podozrení na malígne pečenné lézie (analýza založená na údajoch o pacientoch).

V pivotnej štúdii obličiek fázy III dosahovala priemerná citlivosť hodnotu 91 % (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 85 % (analýza založená na údajoch o léziách) pre klasifikáciu malígnych a benígnych lézií obličiek. Priemerná špecifičnosť v analýze založenej na údajoch o pacientoch bola 52 % a v analýze založenej na údajoch o léziách 82 %.

Zvýšenie citlivosti z predkontrastnej fázy pre kombinovanú pred- a postkontrastnú NMR pre pacientov liečených Gadografom dosahovalo hodnotu 33 % v štúdii pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 18 % v štúdii obličiek (analýza založená na údajoch o pacientoch ako aj analýza založená na údajoch o léziách). Zvýšenie špecifičnosti z predkontrastnej fázy pre kombinované pred- a postkontrastnú NMR v štúdii pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) dosahovalo hodnotu 9 %, pričom v štúdii obličiek nedošlo k žiadnemu zvýšeniu špecifičnosti (analýza založená na údajoch o pacientoch aj analýza založená na údajoch o léziách).

Všetky výsledky predstavujú priemerné výsledky získané v zaslepených štúdiách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní sa gadobutrol rýchlo distribuuje v mimobunkovom priestore. Viazanie na bielkoviny v plazme je zanedbateľné.

Farmakokinetika gadobutrolu u ľudí je závislá od dávky. Do dávky 0,4 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti sa hladina v plazme po fáze skorej distribúcie znižuje s priemerným konečným polčasom 1,8 hodiny (1,3 – 2,1 hodiny), čo je zhodné s rýchlosťou vylučovania v obličkách. Pri dávke 0,1 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti bola 2 minúty po injekčnej aplikácii zmeraná priemerná hodnota 0,59 mmolu gadobutrolu/l plazmy a 60 minút po injekčnej aplikácii hodnota 0,3 mmolu gadobutrolu/l plazmy. Do dvoch hodín sa vylúčilo močom viac než 50 % a do 12 hodín viac než 90 % (alebo 92 %) podanej dávky. Pri dávke 0,1 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti sa do 72 hodín po podaní vylúčilo

priemerne $100,3 \pm 2,6$ % dávky. U zdravých osôb je obličkový klírens gadobutrolu 1,1 až 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, takže je porovnateľný s obličkovým klírensom inulínu, čo naznačuje fakt, že gadobutrol sa vylučuje hlavne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Menej ako 0,1 % dávky sa vylučuje stolicou. V plazme ani v moči neboli zistené žiadne metabolity.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Opakované podávanie v štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobilo spomalenie embryonálneho vývoja u potkanov a zvýšenú embryonálnu úmrtnosť u opíc a králikov iba pri dávkach toxických pre matku (8- až 17-násobok diagnostickej dávky). Nie je známe, či tieto účinky môžu byť vyvolané aj jednorazovým podaním.

Kardiovaskulárne účinky pozorované u zvierat (psy) pri expozičných hladinách podobných (0,25 mmol/kg) resp. vyšších (1,25 mmol/kg) ako maximálne klinické expozičné hladiny sa pozorovalo prechodné zvýšenie krvného tlaku závislé od dávky (5 % a 10 %, nad hodnotu kontrolného fyziologického roztoku) a kontraktility myokardu (5 % a 16 %, nad hodnotu kontrolného fyziologického roztoku).

Štúdie kardiovaskulárnej farmakologickej bezpečnosti aj klinické štúdie fázy I naznačili potenciál Gadografu blokovať draslíkové kanály srdca a jeho účinok na repolarizáciu srdca pri podávaní pacientom v dávkach 3- až 8-násobne vyšších než normálne. Preto sa nedá vylúčiť možnosť, že Gadograf môže spôsobiť arytmie typu „torsade de pointes“ u individuálneho pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sodná soľ kalkobutrolu
Trometamol
Kyselina chlorovodíková
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v originálnom balení:
3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení obalu:

Všetok injekčný roztok, ktorý sa nepoužil pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná po dobu 24 hodín pri izbovej teplote. Z mikrobiologického hľadiska sa má produkt použiť okamžite. Ak nie je možné okamžité použitie, za dobu uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ otvorenie nebolo vykonané v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

Pri používaní infúznej fľaše s objemom 65 ml treba dodržiavať nasledujúce pokyny:

Po otvorení infúznej fľaše v aseptických podmienkach Gadograf zostane stabilný pri izbovej teplote minimálne 8 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Špeciálne upozornenia na uchovávanie sterilného produktu, ktorý bol otvorený, sú uvedené v časti 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 injekčná liekovka (sklenená typu I) so zátkou (chlorobutylový elastomér) a obrubou z čistého hliníka s vnútorným a vonkajším lakovaním obsahujúca 7,5 ml, 15 ml alebo 30 ml injekčného roztoku.

1 infúzna fľaša (sklenená typu II) so zátkou (chlorobutylový elastomér) a zvnútra i zvonku lakovanou obrubou z čistého hliníka, obsahujúca 65 ml injekčného roztoku.

Veľkosti balení:

1 a 10 injekčných liekoviek

1 a 10 fliaš

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať.

Gadograf sa nesmie používať v prípade silnej zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia obalu.

Gadograf sa musí odoberať do injekčnej striekačky z injekčnej liekovky tesne pred použitím. Kontrastná látka, ktorá sa nepoužila pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať.

Pri používaní infúznej fľaše s objemom 65 ml treba navyše dodržiavať nasledujúce pokyny:

Kontrastná látka sa musí podávať pomocou automatického injektora. Hadička z injektora vedúca k pacientovi (hadička pacienta) sa musí meniť po každom vyšetrení.

Všetok roztok kontrastného média, ktorý zostane vo fľaši, v pripojených hadičkách a vo všetkých jednorazových častiach systému injektora, sa musí zlikvidovať do 8 hodín. Striktne musíte dodržiavať aj všetky ďalšie pokyny výrobcu príslušného zariadenia.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: [Má byť vyplnené národne]

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

[Má byť vyplnené národne]

1. NÁZOV LIEKU

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (zodpovedá 1,0 mmolu gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolína).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Fyzikálno-chemické vlastnosti:

Osmolalita pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskozita pri 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Číra, bezfarebná až bledožltá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Indikácie

Tento liek je len na diagnostické použitie.

Zvýšenie kontrastu pri zobrazovaní lebečnej dutiny a miechy pomocou zobrazovania magnetickou rezonanciou (NMR).

Vysokokontrastná NMR pečene alebo obličiek u pacientov so silným podozrením alebo diagnostikovanými ohniskovými léziami na účely ich klasifikovania ako benígnych alebo malígnych lézií.

Zvýšenie kontrastu pri magnetickej rezonančnej angiografii (CE-NMRA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Gadograf smú podávať iba lekári so skúsenosťami v oblasti klinickej NMR.

- Všeobecné informácie

Požadovaná dávka sa podáva intravenózne ako bolusová injekcia. Vysokokontrastná NMR sa môže vykonávať okamžite po podaní (krátko po injekčnom podaní v závislosti od použitých impulzných sekvencií a protokolu vyšetrenia).

Optimálna opacifikácia sa pozoruje počas prvého arteriálneho prechodu pre CE-NMRA a do približne 15 minút po injekcii Gadografu pre indikácie CNS (čas závisí od typu lézie/tkaniva). Zvýšenie kontrastu tkaniva trvá vo všeobecnosti maximálne 45 minút po injekcii Gadografu.

Na vyšetrenia so zvýšeným kontrastom sú obzvlášť vhodné T1-vážené skenovacie sekvencie.

Intravaskulárne podávanie kontrastného média sa má vykonávať podľa možnosti ležiacemu pacientovi. Pacient sa má po podaní pozorovať aspoň pol hodiny, pretože podľa skúseností sa väčšina nežiaducich účinkov vyskytuje počas tohto intervalu.

- Dávkovanie
- Dospelí

Indikácie pre CNS:

Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmolu na kilogram telesnej hmotnosti (mmol/kg telesnej hmotnosti). To zodpovedá 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti 1,0 M roztoku.

Ak pretrváva výrazné klinické podozrenie na lézie napriek normálnemu výsledku NMR alebo ak by presnejšie informácie mohli ovplyvniť liečbu pacienta, môže sa do 30 minút od prvej injekcie podať ďalšia injekcia až do 0,2 mmol/kg telesnej hmotnosti.

CE-NMR pečene a obličiek:

Odporúčaná dávka pre dospelých je 0,1 mmolu na kilogram telesnej hmotnosti. To zodpovedá 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti 1,0 M roztoku.

CE-NMRA:

Zobrazenie 1 zorného poľa (FOV): 7,5 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 10 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,1 – 0,15 mmol/kg telesnej hmotnosti).

Zobrazenie >1 zorného poľa (FOV): 15 ml pre telesnú hmotnosť do 75 kg, 20 ml pre telesnú hmotnosť 75 kg a viac (čo zodpovedá 0,2 – 0,3 mmol/kg telesnej hmotnosti).

- **Pediatrickí pacienti**

Gadograf sa neodporúča používať u populácie do 18 rokov kvôli nedostatku údajov o účinnosti a bezpečnosti.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gadograf sa nemá používať u pacientov s nekorigovanou hypokalémiou. Pacientom so závažným kardiovaskulárnym ochorením sa má Gadograf podávať až po dôkladnom zhodnotení rizika a prínosu, pretože zatiaľ sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Gadograf sa má používať obzvlášť opatrne u pacientov:

- s diagnostikovaným vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo s rodinnou anamnézou vrodeného syndrómu dlhého intervalu QT,
- s v minulosti diagnostikovanou arytmiou po užívaní liekov, ktoré predlžujú repolarizáciu srdca,
- ktorí momentálne užívajú liek, o ktorom sa vie, že predlžuje repolarizáciu srdca, ako napríklad antiarytmiká triedy III (napríklad amiodarón, sotalol).

Nedá sa vylúčiť možnosť, že Gadograf spôsobí u individuálneho pacienta arytmiu typu „torsade de pointes“ (pozri časť 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti).

Keďže u pacientov s výrazne zhoršenou činnosťou obličiek je vylučovanie kontrastného média oneskorené, v takýchto prípadoch je nutné veľmi dôkladné zváženie prínosov a rizík. V obzvlášť závažných prípadoch sa odporúča odstrániť Gadograf z tela mimotelovou hemodialýzou: Na odstránenie látky z tela sú potrebné najmenej 3 dialýzy počas 5 dní od injekčného podania.

Počas klinických štúdií vykonávaných u obmedzeného počtu pacientov sa nepozorovalo žiadne zhoršenie činnosti obličiek. Údaje sú príliš obmedzené na to, aby sa dala vylúčiť možnosť toxických účinkov na obličky alebo ďalšie zhoršenie činnosti obličiek.

Obvyklé bezpečnostné požiadavky pre zobrazovanie magnetickou rezonanciou, najmä vylúčenie feromagnetických materiálov, platia aj pri používaní Gadografu.

Reakcie z precitlivenosti, ako sa pozorovali v prípade iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, sa pozorovali aj po podaní Gadografu. Z dôvodu zabezpečenia okamžitej reakcie na núdzový stav musia byť k dispozícii lieky a zariadenia (napríklad endotracheálna trubica a respirátor).

U pacientov s alergickou predispozíciou sa rozhodnutie použiť Gadograf musí vykonať po obzvlášť dôkladnom vyhodnotení rizika a prínosu. V zriedkavých prípadoch sa pozorovali oneskorené anafylaktické reakcie (po hodinách až dňoch).

Tak ako u iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium, aj tu je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov s nízkym prahom pre vznik záchvatov.

Počas injekčného podávania Gadografu do žíl s malým priesvitom existuje možnosť nežiaducich účinkov, ako napríklad sčervenanie a opuch.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Gravidita a laktácia

O použití gadobutrolu u gravidných žien nie sú k dispozícii dostatočné údaje. V štúdiách na zvieratách opakované podávanie gadobutrolu iba pri dávkach toxických pre matku (8- až 17-násobok diagnostickej dávky) spôsobilo spomalenie embryonálneho vývoja a embryonálnu úmrtnosť, ale žiadne teratogénne účinky. V prípade jednorazového podania u ľudí potenciálne riziko nie je známe.

Gadograf má byť používaný počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Prechádzanie Gadografu do materského mlieka sa doteraz u ľudí neskúmalo.

Malé množstvá gadobutrolu sa dostávajú do mlieka u zvierat (menej ako 0,01 % z podanej dávky). Dojčenie sa má prerušiť najmenej na 24 hodín po podaní gadobutrolu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú „zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)“ až „menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

	Nežiaduce reakcie z údajov získaných počas klinických štúdií (skúsenosti s viac ako 2900 pacientmi)		Ďalšie nežiaduce reakcie z poregistračných spontánných hlásení
Trieda orgánových systémov	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti			zastavenie srdca, tachykardia

	Nežiaduce reakcie z údajov získaných počas klinických štúdií (skúsenosti s viac ako 2900 pacientmi)		Ďalšie nežiaduce reakcie z poregistračných spontánnych hlásení
Trieda orgánových systémov	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závrat, parestézia, porucha chuti	parosmia	strata vedomia, kŕče
Ochorenia oka			zápal spojiviek, edém očného viečka
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	zastavenie dýchania, bronchospazmus, cyanóza, orofaryngálny opuch, kašeľ, kýchanie
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť	vracanie	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, vyrážky	edém tváre, hyperhidróza, pruritus, erytém
Cievne poruchy	vazodilatácia	hypotenzia	zlyhanie krvného obehu, návaly tepla
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu		pocit tepla, nevoľnosť
Poruchy imunitného systému		anafylaktoidná reakcia	anafylaktoidný šok

Ďalšie bezpečnostné informácie:

V súvislosti s prepichnutím cievy alebo injekčným podaním kontrastnej látky sa menej často pozorovali krátkodobé mierne až stredne silné pocity chladu, tepla alebo bolesti v mieste vpichu.

Pri paravaskulárnom injekčnom podaní môže Gadograf spôsobiť bolesť tkaniva trvajúcu aj niekoľko minút.

Reakcie z precitlivenosti (napríklad urtikária, vyrážka, vazodilatácia) sa hlásili menej často a mali väčšinou miernu až strednú intenzitu. V zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť anafylaktoidné reakcie až šok. Zriedkavo sa pozorovali oneskorené anafylaktoidné reakcie (po hodinách až dňoch) (pozri časť 4.4). Pacienti s alergickou predispozíciou majú reakcie z precitlivenosti častejšie než iní pacienti.

4.9 Predávkovanie

Maximálna jednorazová denná dávka testovaná u ľudí predstavuje 1,5 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti.

Doteraz sa počas klinického používania nepozorovali žiadne príznaky intoxikácie z predávkovania.

Z dôvodu možných účinkov Gadografu na repolarizáciu srdca v prípadoch predávkovania sa môžu vyskytovať poruchy srdcového rytmu. Z preventívnych dôvodov sa odporúča monitorovanie kardiovaskulárneho systému (vrátane EKG) a kontrola činnosti obličiek.

V prípade predávkovania sa Gadograf môže odstrániť z tela pomocou mimotelovej dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: V08C A09

Paramagnetické kontrastné látky

Účinok na zvyšovanie kontrastu sprostredkúva gadobutrol, neiónový komplex obsahujúci gadolínium(III) a makrocyclický ligand kyseliny dihydroxy-hydroxymetylpropyl-tetraazacyklododekán-trioctovej (butrol).

Pri klinických dávkach gadobutrol spôsobuje skracovanie relaxačných časov protónov v tkanivovej vode. Pri 0,47 T (20 MHz), pH 7 a 40 °C je paramagnetický účinok (relaxivita), určený z účinku na spin-mriežkový relaxačný čas (T1), približne 3,6 l mmol⁻¹ s⁻¹ a spin-spinový relaxačný čas (T2) je približne 4 l mmol⁻¹ s⁻¹. V rozsahu 0,47 až 2,0 Tesla relaxivita vykazuje iba miernu závislosť od sily magnetického poľa.

Gadobutrol neprechádza neporušenou hematoencefalickou bariérou, a preto sa neakumuluje v zdravom mozgovom tkanive ani v léziách pri neporušenej hematoencefalickej bariére. Účinok na čas T2 spôsobuje pri vysokých lokálnych koncentráciách gadobutrolu v tkanive zoslabenie intenzity signálu.

Priemerná citlivosť v kombinovanej pred- a postkontrastnej NMR v pivotnej štúdii pečene fázy III dosahovala u pacientov, ktorým sa podával Gadograf, hodnotu 79 % a špecifičnosť dosahovala hodnotu 81 % pre detekciu lézií a klasifikáciu podozrení na malígne pečenné lézie (analýza založená na údajoch o pacientoch).

V pivotnej štúdii obličiek fázy III dosahovala priemerná citlivosť hodnotu 91 % (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 85 % (analýza založená na údajoch o léziách) pre klasifikáciu malígnych a benígnych lézií obličiek. Priemerná špecifičnosť v analýze založenej na údajoch o pacientoch bola 52 % a v analýze založenej na údajoch o léziách 82 %.

Zvýšenie citlivosti z predkontrastnej fázy pre kombinovanú pred- a postkontrastnú NMR pre pacientov liečených Gadografom dosahovalo hodnotu 33 % v štúdii pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) a 18 % v štúdii obličiek (analýza založená na údajoch o pacientoch aj analýza založená na údajoch o léziách). Zvýšenie špecifičnosti z predkontrastnej fázy pre kombinované pred- a postkontrastnú NMR v štúdii pečene (analýza založená na údajoch o pacientoch) dosahovalo hodnotu 9 %, pričom v štúdii obličiek nedošlo k žiadnemu zvýšeniu špecifičnosti (analýza založená na údajoch o pacientoch aj analýza založená na údajoch o léziách).

Všetky výsledky predstavujú priemerné výsledky získané v zaslepených štúdiách.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní sa gadobutrol rýchlo distribuuje v mimobunkovom priestore. Viazanie na bielkoviny v plazme je zanedbateľné.

Farmakokinetika gadobutrolu u ľudí je závislá od dávky. Do dávky 0,4 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti sa hladina v plazme po fáze skorej distribúcie znižuje s priemerným konečným polčasom 1,8 hodiny (1,3 – 2,1 hodiny), čo je zhodné s rýchlosťou vylučovania v obličkách. Pri dávke 0,1 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti bola 2 minúty po injekčnej aplikácii zmeraná priemerná hodnota 0,59 mmolu gadobutrolu/l plazmy a 60 minút po injekčnej aplikácii hodnota 0,3 mmolu gadobutrolu/l plazmy. Do dvoch hodín sa vylúčilo močom viac než 50 % a do 12 hodín sa viac než 90 % (alebo 92 %) podanej dávky. Pri dávke 0,1 mmolu gadobutrolu/kg telesnej hmotnosti sa do 72 hodín po podaní vylúčilo

priemerne $100,3 \pm 2,6$ % dávky. U zdravých osôb je obličkový klírens gadobutrolu 1,1 až 1,7 ml min.⁻¹ kg⁻¹, takže je porovnateľný s obličkovým klírensom inulínu, čo naznačuje fakt, že gadobutrol sa vylučuje hlavne prostredníctvom glomerulárnej filtrácie. Menej ako 0,1 % dávky sa vylučuje stolicou. V plazme ani v moči neboli zistené žiadne metabolity.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Opakované podávanie v štúdiách reprodukčnej toxicity spôsobilo spomalenie embryonálneho vývoja u potkanov a zvýšenú embryonálnu úmrtnosť u opíc a králikov iba pri dávkach toxických pre matku (8- až 17-násobok diagnostickej dávky). Nie je známe, či tieto účinky môžu byť vyvolané aj jednorazovým podaním.

Kardiovaskulárne účinky pozorované u zvierat (psy) pri expozičných hladinách podobných (0,25 mmol/kg) resp. vyšších (1,25 mmol/kg) ako maximálne klinické expozičné hladiny sa pozorovalo prechodné zvýšenie krvného tlaku závislé od dávky (5 % a 10 %, nad hodnotu kontrolného fyziologického roztoku) a kontraktility myokardu (5 % a 16 %, nad hodnotu kontrolného fyziologického roztoku).

Štúdie kardiovaskulárnej farmakologickej bezpečnosti aj klinické štúdie fázy I naznačili potenciál Gadografu blokovať draslíkové kanály srdca a jeho účinok na repolarizáciu srdca pri podávaní pacientom v dávkach 3- až 8-násobne vyšších než normálne. Preto sa nedá vylúčiť možnosť, že Gadograf môže spôsobiť arytmie typu „torsade de pointes“ u individuálneho pacienta.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sodná soľ kalkobutrolu
Trometamol
Kyselina chlorovodíková
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v originálnom balení:
3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 10 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s piestovou zátkou (chlorobutylový elastomér) a viečkom na vyústení striekačky (chlorobutylový elastomér) obsahujúca 5 ml, 7,5 ml alebo 10 ml injekčného roztoku.

Jedna 17 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s piestovou zátkou (chlorobutylový elastomér) a viečkom na vyústení striekačky (chlorobutylový elastomér) obsahujúca 15 ml injekčného roztoku.

Jedna 20 ml naplnená injekčná striekačka (sklo typu I) s piestovou zátkou (chlorobutylový elastomér) a viečkom na vyústení striekačky (chlorobutylový elastomér) obsahujúca 20 ml injekčného roztoku.

Veľkosti balení:
1 a 5 naplnených injekčných striekačiek

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu (ak je to vhodné)

Tento liek sa má pred použitím vizuálne skontrolovať.

Gadograf sa nemá používať v prípade silnej zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia injekčnej liekovky.

Gadograf sa má pripravovať až tesne pred použitím. Gadograf, ktorý sa nepoužil pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: [Má byť vyplnené národne]

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**Škatuľa / vonkajší obal****1. NÁZOV LIEKU**

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok
Gadobutrol

2. LIEČIVO

1 ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (zodpovedá 1,0 mmolu gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolína).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

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. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intravenózne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

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

Po prvom otvorení okamžite spotrebujte do 24 hodín (uchovávané pri teplote 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Po prvom otvorení okamžite spotrebujte do 24 hodín (uchovávané pri teplote 2 – 8 °C) alebo do 8 hodín (uchovávané pri izbovej teplote).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**Škatuľa / vonkajší obal****1. NÁZOV LIEKU**

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Gadobutrol

2. LIEČIVO

1 ml obsahuje 604,72 mg gadobutrolu (zodpovedá 1,0 mmolu gadobutrolu s obsahom 157,25 mg gadolína).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sodná soľ kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

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. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intravenózne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

7,5 ml injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok

Gadobutrol

Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Po prvom otvorení okamžite spotrebujte do 24 hodín (uchovávané pri teplote 2 – 8 °C).

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

7,5 ml

6. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**Naplnené injekčné striekačky (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA**

Gadograf 1,0 mmol/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Gadobutrol
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže {číslo}

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Gadograf 1,0 mmol/ml, injekčný roztok

Gadobutrol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako dostanete Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo osobu, ktorá Vám podáva Gadograf (rádiológ), alebo na personál nemocnice/NMR centra.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo rádiológovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je GADOGRAF a na čo sa používa
2. Skôr ako dostanete GADOGRAF
3. Ako používať GADOGRAF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GADOGRAF
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE GADOGRAF A NA ČO SA POUŽÍVA

Gadograf je kontrastná látka pre zobrazovanie mozgu, miechy, ciev, pečene a obličiek magnetickou rezonanciou (NMR).

NMR je forma lekárskeho diagnostického zobrazovania, ktorá využíva vlastnosti molekúl vody v normálnych a zmenených tkanivách. Vykonáva sa prostredníctvom zložitého systému magnetov a elektromagnetického vlnenia. Počítače zaznamenávajú aktivitu a prekládajú ju do snímok.

Dodáva sa ako vnútrožilový injekčný roztok. Tento liek je len na diagnostické použitie.

2. SKÔR AKO DOSTANETE GADOGRAF

Nepoužívajte GADOGRAF

- keď ste alergický (precitlivенý) na gadobutrol alebo na niektorú z ďalších zložiek Gadografu (pozri časť „Čo Gadograf obsahuje“).

Buďte zvlášť opatrný pri používaní GADOGRAFU

- keď máte alebo ste v minulosti mali alergiu (napr. sennú nádchu, žihľavku) alebo astmu,
- keď ste v minulosti mali reakciu na kontrastnú látku,
- keď máte veľmi zhoršenú funkciu obličiek,
- keď máte závažné ochorenie srdca a ciev,
- keď máte nízku hladinu draslíka v krvi,
- keď ste niekedy mali (alebo niekto z vašej rodiny) problémy s elektrickým rytmom srdca (syndróm dlhého intervalu QT),
- keď ste mali zmeny srdcového rytmu alebo srdcovej frekvencie po užívaní liekov,
- keď mávate záchvaty spôsobené mozgovými stavmi alebo inými ochoreniami nervového systému.

Ak sa vás týkajú niektoré z týchto bodov, povedzte to svojmu lekárovi pred tým, než dostanete Gadograf. Váš lekár rozhodne, či sa môže vykonať plánované vyšetrenie, alebo nie.

- Po použití Gadografu sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Môžu sa vyskytnúť aj závažné reakcie. Pozorovali sa aj oneskorené reakcie (po hodinách alebo dňoch) (pozrite časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Ak máte v tele kardiostimulátor alebo akékoľvek implantáty alebo svorky obsahujúce železo, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte menej než 18 rokov, používanie Gadografu sa neodporúča.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi. Tieto zahŕňajú najmä lieky ovplyvňujúce srdcový rytmus alebo srdcovú frekvenciu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo ak môžete byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi, pretože Gadograf sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ sa to nepovažuje za absolútne nevyhnutné.

Ak dojčíte alebo sa chystáte dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie sa má prerušiť najmenej na 24 hodín po podaní Gadografu.

Dôležité informácie o niektorých zložkách GADOGRAFU

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku (na základe priemerného množstva podávaného osobám s hmotnosťou 70 kg), čiže je v podstate „bez obsahu sodíka“.

3. AKO POUŽÍVAŤ GADOGRAF

Gadograf podáva injekčne lekár prostredníctvom malej ihly do žily. Gadograf sa bude podávať tesne pred vyšetrením NMR.

Po injekčnom podaní Vás budú najmenej 30 minút pozorovať.

Skutočná dávka Gadografu, ktorá je správna pre Vás, bude závisieť od Vašej telesnej hmotnosti a miesta vyšetrenia:

Obvykle stačí jedno injekčné podanie 0,1 mililitra Gadografu na kg telesnej hmotnosti (to znamená, že pre osobu s hmotnosťou 70 kg by dávka bola 7 mililitrov). Celkovo môže byť podané najviac 0,3 mililitra Gadografu na kg telesnej hmotnosti.

Ďalšie informácie o podávaní a manipulácii s Gadografom sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľov.

Ak dostanete viac GADOGRAFU ako máte dostať:

Predávkovanie je nepravdepodobné. Ak k nemu dôjde, lekár bude liečiť všetky následné príznaky.

V niektorých prípadoch skontroluje správnu činnosť srdca a obličiek.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Gadograf môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Nasleduje zoznam možných vedľajších účinkov podľa ich pravdepodobnosti, s použitím nasledujúcich kategórií:

Menej časté: môže ich mať 1 až 10 pacientov z 1 000.

Zriedkavé: môže ich mať 1 až 10 pacientov z 10 000.

Vedľajšie účinky pozorované v klinických štúdiách pred schválením Gadografu:

Menej časté	Zriedkavé
Bolesť hlavy	Problémy s čuchom
Závrat	Dýchacie ťažkosti
Znížená citlivosť a mravčenie	Vracanie
Problémy s vnímaním chuti	Žihľavka (vyrážky ako od žihľavy)
Nevôľnosť (napínanie na vracanie)	Kožné vyrážky
Rozšírenie ciev	Nízky krvný tlak
Bolesť v mieste vpichu	Reakcia alergického typu
Reakcia v mieste vpichu	

Menej často sa počas injekčného podávania Gadografu alebo po jeho skončení pozorovali krátkodobé mierne až stredne silné pocity chladu, tepla alebo bolesti v mieste vpichu.

Ak sa Gadograf podá mimo žily, môže spôsobiť lokálnu bolesť trvajúcu aj niekoľko minút.

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované po schválení Gadografu:

Zriedkavé
Zastavenie srdca, zrýchlený srdcový rytmus
Strata vedomia, kŕče
Zápal spojoviek, opuch (edém) očného viečka
Dýchacie ťažkosti (zúženie priedušiek, opuch hrdla), zastavenie dýchania, zmodranie pier, kašeľ, kýchanie
Opuch (edém) tváre, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie pokožky
Mdloba, rumenec
Pocit tepla, celkový pocit ochorenia
Závažná reakcia alergického typu (šok)

Podobne ako pri iných kontrastných médiách obsahujúcich gadolínium sa v zriedkavých prípadoch môžu vyskytnúť **reakcie alergického typu** (precitlivenosť a anafylaxia) vrátane závažných reakcií (šok), ktoré môžu vyžadovať okamžitý lekársky zásah. Mierny opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, kašeľ, svrbenie, nádcha, kýchanie a žihľavka (vyrážky ako od žihľavy) môžu byť prvými príznakmi vzniku závažnej reakcie.

Ak sa u Vás vyskytne akékoľvek z týchto príznakov alebo ak máte dýchacie ťažkosti, ihneď to povedzte pracovníkovi oddelenia NMR.

V zriedkavých prípadoch sa pozorovali oneskorené reakcie alergického typu vyskytujúce sa niekoľko hodín až niekoľko dní po podaní Gadografu. V takomto prípade to povedzte vášmu lekárovi alebo rádiológovi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo rádiológovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ GADOGRAF

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Gadograf po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku za označením EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo GADOGRAF obsahuje

- Liečivo je gadobutrol v množstve 604,72 mg, čo zodpovedá 1 mmolu/ml.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu.

1 injekčná liekovka so 7,5 ml roztoku obsahuje 4 535 mg gadobutrolu.

1 injekčná liekovka s 15 ml roztoku obsahuje 9 070 mg gadobutrolu.

1 injekčná liekovka s 30 ml roztoku obsahuje 18 141 mg gadobutrolu.

1 infúzna fľaša so 65 ml roztoku obsahuje 39 307 mg gadobutrolu.

Ako vyzerá GADOGRAF a obsah balenia

Gadograf je číry, bezfarebný až bledožltý roztok. Obsah balenia:

1 alebo 10 injekčných liekoviek so 7,5, 15 alebo 30 ml injekčného roztoku

1 alebo 10 infúzných fliaš so 65 ml injekčného roztoku (v 100-ml infúznej fľaši)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

[Má byť vyplnené národne]

Výrobca:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlín, Nemecko
Telefón: +49 30 468-1111

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Nemecko	Gadograf
Španielsko	Gadograf

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}. [Má byť vyplnené národne]

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

- Pred injekčným podaním
Tento liek je číry, bezfarebný až bledožltý roztok. Pred použitím sa musí vizuálne skontrolovať.
Gadograf sa nesmie použiť v prípade silnej zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia injekčnej liekovky alebo infúznej fľaše.
- Manipulácia

Injekčné liekovky

Gadograf sa musí odoberať do injekčnej striekačky z injekčnej liekovky tesne pred použitím. Kontrastná látka, ktorá sa nepoužila pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať.

Gadograf

Veľkoobjemové kontajnery

Pri používaní infúznej fľaše s objemom 65 ml treba navyše dodržiavať nasledujúce pokyny:

Kontrastná látka sa musí podávať pomocou automatického injektora. Hadička z injektora vedúca k pacientovi (hadička pacienta) sa musí meniť po každom vyšetrení.

Všetok roztok kontrastného média, ktorý zostane vo fľaši, v pripojených hadičkách a vo všetkých jednorazových častiach systému injektora, sa musí zlikvidovať do 8 hodín. Striktne musíte dodržiavať aj všetky ďalšie pokyny výrobcu príslušného zariadenia.

Všetok roztok, ktorý sa nepoužil pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ďalšie informácie o používaní Gadografu sú uvedené v časti 3 tejto písomnej informácie pre používateľov.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Gadograf 1,0 mmol/ml, naplnená injekčná striekačka

Gadobutrol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako dostanete Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo osobu, ktorá Vám podáva Gadograf (rádiológ), alebo na personál nemocnice/NMR centra.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo rádiológovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je GADOGRAF a na čo sa používa
2. Skôr ako dostanete GADOGRAF
3. Ako používať GADOGRAF
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať GADOGRAF
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE GADOGRAF A NA ČO SA POUŽÍVA

Gadograf je kontrastná látka pre zobrazovanie mozgu, miechy, ciev, pečene a obličiek magnetickou rezonanciou (NMR).

NMR je forma lekárskeho diagnostického zobrazovania, ktorá využíva vlastnosti molekúl vody v normálnych a zmenených tkanivách. Vykonáva sa prostredníctvom zložitého systému magnetov a elektromagnetického vlnenia. Počítače zaznamenávajú aktivitu a prekládajú ju do snímok.

Dodáva sa ako vnútrožilový injekčný roztok. Tento liek je len na diagnostické použitie.

2. SKÔR AKO DOSTANETE GADOGRAF

Nepoužívajte GADOGRAF

- keď ste alergický (precitlivенý) na gadobutrol alebo na niektorú z ďalších zložiek Gadografu (pozri časť „Čo Gadograf obsahuje“).

Buďte zvlášť opatrný pri používaní GADOGRAFU

- keď máte alebo ste v minulosti mali alergiu (napr. sennú nádchu, žihľavku) alebo astmu,
- keď ste v minulosti mali reakciu na kontrastnú látku,
- keď máte veľmi zhoršenú funkciu obličiek,
- keď máte závažné ochorenie srdca a ciev,
- keď máte nízku hladinu draslíka v krvi,
- keď ste niekedy mali (alebo niekto z vašej rodiny) problémy s elektrickým rytmom srdca (syndróm dlhého intervalu QT),
- keď ste mali zmeny srdcového rytmu alebo srdcovej frekvencie po užívaní liekov,
- keď mávate záchvaty spôsobené mozgovými stavmi alebo inými ochoreniami nervového systému.

Ak sa vás týkajú niektoré z týchto bodov, povedzte to svojmu lekárovi pred tým, než dostanete Gadograf. Váš lekár rozhodne, či sa môže vykonať plánované vyšetrenie, alebo nie.

- Po použití Gadografu sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Môžu sa vyskytnúť aj závažné reakcie. Pozorovali sa aj oneskorené reakcie (po hodinách alebo dňoch) (pozrite časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).
- Ak máte v tele kardiostimulátor alebo akékoľvek implantáty alebo svorky obsahujúce železo, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte menej než 18 rokov, používanie Gadografu sa neodporúča.

Užívanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi. Tieto zahŕňajú najmä lieky ovplyvňujúce srdcový rytmus alebo srdcovú frekvenciu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo ak môžete byť tehotná, povedzte to svojmu lekárovi, pretože Gadograf sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ sa to nepovažuje za absolútne nevyhnutné.

Ak dojčíte alebo sa chystáte dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Dojčenie sa má prerušiť najmenej na 24 hodín po podaní Gadografu.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Gadografu GADOGRAF

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku (na základe priemerného množstva podávaného osobám s hmotnosťou 70 kg), čiže je v podstate „bez obsahu sodíka“.

3. AKO POUŽÍVAŤ GADOGRAF

Gadograf podáva injekčne lekár prostredníctvom malej ihly do žily. Gadograf sa bude podávať tesne pred vyšetrením NMR.

Po injekčnom podaní Vás budú najmenej 30 minút pozorovať.

Skutočná dávka Gadografu, ktorá je správna pre Vás, bude závisieť od Vašej telesnej hmotnosti a miesta vyšetrenia:

Obvykle stačí jedno injekčné podanie 0,1 mililitra Gadografu na kg telesnej hmotnosti (to znamená, že pre osobu s hmotnosťou 70 kg by dávka bola 7 mililitrov). Celkovo sa môže podať najviac 0,3 mililitra Gadografu na kg telesnej hmotnosti.

Ďalšie informácie o podávaní a manipulácii s Gadografom sú uvedené na konci tejto písomnej informácie pre používateľov.

Ak dostanete viac GADOGRAFU ako máte dostať:

Predávkovanie je nepravdepodobné. Ak k nemu dôjde, lekár bude liečiť všetky následné príznaky.

V niektorých prípadoch skontroluje správnu činnosť srdca a obličiek.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, Gadograf môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Nasleduje zoznam možných vedľajších účinkov podľa ich pravdepodobnosti, s použitím nasledujúcich kategórií:

Menej časté: môže ich mať 1 až 10 pacientov z 1 000.

Zriedkavé: môže ich mať 1 až 10 pacientov z 10 000.

Vedľajšie účinky pozorované v klinických štúdiách pred schválením Gadografu:

Menej časté	Zriedkavé
Bolesť hlavy	Problémy s čuchom
Závrat	Dýchacie ťažkosti
Znížená citlivosť a mravčenie	Vracanie
Problémy s vnímaním chuti	Žihľavka (vyrážky ako od žihľavy)
Nevôľnosť (napínanie na vracanie)	Kožné vyrážky
Rozšírenie ciev	Nízky krvný tlak
Bolesť v mieste vpichu	Reakcia alergického typu
Reakcia v mieste vpichu	

Menej často sa počas injekčného podávania Gadografu alebo po jeho skončení pozorovali krátkodobé mierne až stredne silné pocity chladu, tepla alebo bolesti v mieste vpichu.

Ak sa Gadograf podá injekčne vedľa žily môže spôsobiť lokálnu bolesť trvajúcu aj niekoľko minút.

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované po schválení Gadografu:

Zriedkavé
Zastavenie srdca, zrýchlený srdcový rytmus
Strata vedomia, kŕče
Zápal spojoviek, opuch (edém) očného viečka
Dýchacie ťažkosti (zúženie priedušiek, opuch hrdla), zastavenie dýchania, zmodranie pier, kašeľ, kýchanie
Opuch (edém) tváre, nadmerné potenie, svrbenie, sčervenanie pokožky
Mdloba, rumenec
Pocit tepla, celkový pocit ochorenia
Závažná reakcia alergického typu (šok)

Podobne ako pri iných kontrastných médiách obsahujúcich gadolínium sa v zriedkavých prípadoch môžu vyskytnúť **reakcie alergického typu** (precitlivenosť a anafylaxia) vrátane závažných reakcií (šok), ktoré môžu vyžadovať okamžitý lekársky zásah. Mierny opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, kašeľ, svrbenie, nádcha, kýchanie a žihľavka (vyrážky ako od žihľavy) môžu byť prvými príznakmi vzniku závažnej reakcie.

Ak sa u Vás vyskytne akékoľvek z týchto príznakov alebo ak máte dýchacie ťažkosti, ihneď to povedzte pracovníkom oddelenia NMR.

V zriedkavých prípadoch sa pozorovali oneskorené alergické reakcie vyskytujúce sa niekoľko hodín až niekoľko dní po podaní Gadografu. V takomto prípade to povedzte vášmu lekárovi alebo rádiológovi.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo rádiológovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ GADOGRAF

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajújte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Gadograf po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku za označením EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnik ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo GADOGRAF obsahuje

- Liečivo je gadobutrol v množstve 604,72 mg, čo zodpovedá 1 mmolu/ml.
- Ďalšie zložky sú sodná soľ kalkobutrolu, trometamol, kyselina chlorovodíková a voda na injekciu.

1 naplnená injekčná striekačka s 5,0 ml roztoku obsahuje 3 023 mg gadobutrolu.

1 naplnená injekčná striekačka so 7,5 ml roztoku obsahuje 4 535 mg gadobutrolu.

1 naplnená injekčná striekačka s 10 ml roztoku obsahuje 6 047 mg gadobutrolu.

1 naplnená injekčná striekačka s 15 ml roztoku obsahuje 9 070 mg gadobutrolu.

1 naplnená injekčná striekačka s 20 ml roztoku obsahuje 12 094 mg gadobutrolu.

Ako vyzerá GADOGRAF a obsah balenia

Gadograf je čirý, bezfarebný až bledožltý roztok. Obsah balenia:

1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek s 5, 7,5 alebo 10 ml injekčného roztoku (v 10-ml naplnenej injekčnej striekačke)

1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek s 15 ml injekčného roztoku (v 17-ml naplnenej injekčnej striekačke)

1 alebo 5 naplnených injekčných striekačiek s 20 ml injekčného roztoku

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

[Má byť vyplnené národne]

Výrobca:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlín, Nemecko

Telefón: +49 30 468-1111

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Nemecko	Gadograf
Španielsko	Gadograf

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.[Má byť vyplnené národne].

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

- Pred injekčným podaním

Tento liek je číry, bezfarebný až bledožltý roztok. Pred použitím sa musí vizuálne skontrolovať.

Gadograf sa nesmie použiť v prípade silnej zmeny sfarbenia, výskytu nečistôt alebo poškodenia naplnenej injekčnej striekačky.

- Manipulácia

Gadograf sa má pripravovať až tesne pred použitím. Gadograf nepoužitý pri vyšetrení sa musí zlikvidovať.

Všetok roztok, ktorý sa nepoužil pri vyšetrení, sa musí zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ďalšie informácie o používaní Gadografu sú uvedené v časti 3 tejto písomnej informácie pre používateľov.