

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, NAČINOV UPORABE
ZDRAVILA IN IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
AT - Avstrija	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Dunaj	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
AT - Avstrija	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Dunaj	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
BE - Belgija	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
BE - Belgija	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
DA - Danska	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
DA - Danska	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
DE - Nemčija	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
DE - Nemčija	Schering Deutschland GmbH	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni	intravensko

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin			injekcijski brizgi	
EL - Grčija	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atene 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
EL - Grčija	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atene 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
ES - Španija	Schering Espana, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
ES - Španija	Schering Espana, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
FI - Finska	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
FI - Finska	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni brizgi	intravensko
FR - Francija	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
FR - Francija	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex				
IRE - Irska	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
IRE - Irska	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
IT - Italija	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
IT - Italija	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
LU - Luksemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
LU - Luksemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
NL - Nizozemska	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
NL - Nizozemska	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime zdravila</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp				
NO - Norveška	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
NO - Norveška	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
PT - Portugalska	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
SV - Švedska	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
SV - Švedska	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Nemčija	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko
UK - Združeno kraljestvo	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje	intravensko
UK - Združeno kraljestvo	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	intravensko

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA GADOBUTROL

1. Uvod in obrazložitev

Zdravilo Gadograf vsebuje gadobutrol, ki je nevtralen makrociklični gadolinijev kompleks. Ima lastnost izboljševanja kontrasta in se uporablja za magnetno-resonančno slikanje (MRI). MRI je razširjena tehnika za preiskovanje in odkrivanje difuznih bolezni jeter ter za podrobno opredelitev fokalnih jetrnih bolezni. Kontrastna sredstva na osnovi Gd se pogosto dajejo pred dinamičnim MRI za jetra z izboljšanim kontrastom, saj lahko izboljšajo odkrivanje in razvrstitev fokalnih jetrnih lezij.

Tehnike MRI so čedalje pomembnejše pri boleznih ledvic, zlasti v kombinaciji s kontrastnimi sredstvi. Ta kombinacija omogoča vrednotenje različnih stadijev perfuzije v ledvicah. Po intravenski bolusni injekciji sredstva Gadograf lahko z MRI pridobimo pomembne podatke o hiper- in hipoperfuziji organa ter lezijah. Ti podatki omogočajo boljšo diferenciacijo bolezenskih procesov, opredelitev mase v ledvicah ter razvrščanje ledvičnih neoplazem v stadije.

Gadograf vsebuje nespecifične, nizkomolekularne, izvencelične kelate gadolinija. Na voljo je farmacevtska oblika z 1,0 mmol gadolinija/ml in osmolalnostjo 1603 mosmol/kg H₂O pri 37 °C. Gadograf je prvo paramagnetno kontrastno sredstvo s koncentracijo 1,0 mol, kar omogoča manjši aplikacijski volumen pri višjih odmerkih.

Gadograf 1,0 mmol/ml (mednarodno nelastniško ime: gadobutrol) je bilo odobreno za „**izboljšanje kontrasta pri magnetnem resonančnem slikanju (MRI) lobanje in hrbtenjače**“ januarja 2000 v Nemčiji in nato še junija 2000 v EU in na Norveškem v postopku medsebojnega priznavanja. Novembra 2003 je sledila razširitev indikacije na „**magnetno resonančno angiografijo z izboljšanim kontrastom**“ (CE-MRI).

2. Napotitveni postopek

Junija 2005 je bil sprožen postopek medsebojnega priznavanja (MRP), pri čemer je bila Nemčija referenčna država članica (RMS). Postopek se je nanašal na variacijo tipa II za dodatek indikacije „**MRI z izboljšanim kontrastom za druge dele telesa: jetra, ledvice**“ in naslednje navedbe odmerjanja in načina uporabe/odmerjanja: „**CE-MRI za druge dele telesa: Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kilogram telesne mase (mmol/kg TM). To je enakovredno 0,1 ml/kg TM 1,0-M raztopine**“.

Postopek medsebojnega priznavanja je bil končan na 221. dan postopka, dne 9. maja 2006, z odobritvijo predlagane indikacije in vključitve rezultatov študij slikovnih preiskav jeter in ledvic v razdelek 5.1.

Kljub odobritvi je Španija predložila pomemben ugovor glede besedila indikacije, saj Španija meni, da odobrena indikacija ne odraža niti preučevane populacije v dveh ključnih raziskavah, ki sta bili predloženi za variacijo dovoljenja za Gadograf, niti kliničnega konteksta, v katerem je bila za Gadograf dokazana enaka diagnostična natančnost kot za primerjalno zdravilo.

Po zaključku postopka je španska agencija za zdravila in medicinske proizvode pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) uvedla napotitveni postopek za arbitražo po členu 36(1) Direktive 2001/83/ES.

Po preučitvi podlage za napotitveni postopek je CHMP na plenarnem zasedanju maja 2006 zaprosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (MAH), da razjasni pomemben zadržek v zvezi z javnim zdravjem, in sprejel seznam vprašanj. Odbor je zaprosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da odgovori na naslednja vprašanja:

- 1) Trenutna indikacija ne odraža niti preučevane populacije v dveh ključnih raziskavah, ki sta bili predloženi za variacijo dovoljenja za Gadograf, niti kliničnega konteksta, v katerem je bila za Gadograf dokazana enaka diagnostična natančnost kot za primerjalno zdravilo. Ker so bili v obe ključni raziskavi vključeni le bolniki, pri katerih je obstajal močan sum ali dokaz za fokalno bolezen jeter ali ledvic, pridobljen na osnovi drugih diagnostičnih ali histopatoloških preiskav, mora odobrena indikacija odražati preučevano populacijo in ne vseh bolnikov na splošno, pri katerih se opravlja MRI jeter ali ledvic z izboljšanim kontrastom. Poleg tega mora besedilo indikacije odražati tudi klinični

kontekst, v katerem je bila za Gadograf dokazana enaka diagnostična natančnost kot za primerjalno zdravilo, kar pomeni pravilno lokalizacijo najmanj ene maligne lezije v jetrih ali ledvicah pri posameznem bolniku na osnovi kombiniranja kontrastiranih MRI slik pred in potem.

“Magnetno resonančno slikanje (MRI) z izboljšanim kontrastom za pravilno lokalizacijo malignih lezij v jetrih ali ledvicah pri bolnikih, pri katerih obstaja močan sum ali dokaz za fokalno bolezen jeter ali ledvic, pridobljen na osnovi drugih diagnostičnih ali histopatoloških preiskav.”

- 2) Zahtevane indikacije ni možno odobriti za otroke, mlajše od 18 let, saj v okviru predloženih ključnih raziskav niso bili zbrani podatki o učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Gadograf pri MRI z izboljšanim kontrastom v tej populaciji. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v poglavje 4.2 vključiti naslednji stavek:

“Uporaba zdravila Gadovist se ne priporoča za uporabo pri populaciji mlajši od 18 let zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.”

- 3) Odbor je prosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da predloži podatke o klinični uporabnosti tega zdravila za želeno indikacijo (neposredno ali posredno) v skladu s Ključnimi vprašanji pri vrednotenju diagnostičnih sredstev (CPMP/EWP/1119/98). Ena od zahtev za odobritev diagnostičnega sredstva je dokaz relevantnega vpliva na diagnostično miselnost v kliničnem kontekstu, kjer bi se naj preiskava uporabljala, razen če je možno takšen vpliv dokazati posredno ali zgodovinsko. Ker ni očitno, ali je natančen diagnostični podatek sam po sebi koristen, mora vloga za podelitev dovoljenja na osnovi neposrednega vrednotenja tega vprašanja v okviru klinični preskušanj ali na osnovi objavljenih znanstvenih dokazov utemeljiti, da je podatek klinično koristen.

3. Razprava

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil odgovore na Seznam vprašanj 29. septembra 2006. V odgovoru se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede prvega vprašanja strinja, da ima populacija, ki je bila preučena v ključnih raziskavah, nekaj omejitev v primerjavi s splošno populacijo, za katero se pričakuje uporaba CE-MRI, vendar te omejitve izvirajo iz metodoloških zahtev za zadosten dokaz diagnostične učinkovitosti uporabe zdravila Gadograf pri MRI. Glede drugega vprašanja se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinja, da pri otrocih, mlajših od 18 let, zdravilo Gadograf ni bilo zadostno preučeno za nobeno odobreno indikacijo (vključno z novo indikacijo „MRI jeter in ledvic z izboljšanim kontrastom“).

CHMP je 16. novembra 2006 po preučitvi odgovorov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in ki so jih nato preučili poročevalci, sprejel Zahtevek za dodatne informacije, v katerem imetnika dovoljenja za promet z zdravilom naproša, da dodatno obrazloži klinično uporabnost in komentira predlagano besedilo indikacije v poglavju 4.1 in odmerjanja v poglavju 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SPC).

V svojem odgovoru je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odgovoril na vprašanje o klinični uporabnosti s primerjavo MRI, katerega kontrast je izboljššan z zdravilom Gadograf, in MRI, katerega kontrast je izboljššan z zdravilom Magnevist. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je istočasno poudaril diagnostično učinkovitost zdravila Gadograf. V odgovoru se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinjal z besedilom, ki ga predlaga CHMP, in sicer:

Poglavje 4.1 (Indikacija):

„MRI jeter ali ledvic z izboljšanim kontrastom pri bolnikih, pri katerih obstaja močan sum ali dokaz za fokalne lezije, z namenom opredelitve benignosti ali malignosti teh lezij.”

Poglavje 4.2 (Odmerjanje):

“Uporaba zdravila Gadovist se ne priporoča za uporabo pri populaciji mlajši od 18 let zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.”

4. Zaključki

Ker je bilo vprašanje klinične uporabnosti zadovoljivo obravnavano in se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom strinja s predlaganim besedilom, CHMP meni, da lahko na osnovi predloženih podatkov zaključi, da je ob upoštevanju ključnih kliničnih raziskav primerjave MRI, katerega kontrast je izboljšan z zdravilom Gadograf, in MRI, katerega kontrast je izboljšan z zdravilom Magnevist, zadostno dokazana diagnostična učinkovitost zdravila Gadograf za opredelitev benignosti ali malignosti fokalnih jetrnih ali ledvičnih lezij ter klinična varnost tega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je popravil poglavji 4.1 in 4.2 v Povzetku glavnih značilnosti zdravila skladno z zahtevami CHMP.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ob upoštevanju, da

- je Odbor upošteval napotitveni postopek v skladu s členom 36(1) Direktive 2001/83/ES, kot je bila spremenjena, za zdravilo Gadograf in z njim povezana imena, ki so navedena v Dodatku I;
- CHMP priporoča, da se za zdravilo Gadograf odobri naslednja dodatna indikacija: **„MRI jeter ali ledvic z izboljšanim kontrastom pri bolnikih, pri katerih obstaja močan sum ali dokaz za fokalne lezije, z namenom opredelitve benignosti ali malignosti teh lezij.“**

CHMP je za Gadograf in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil variacijo (razširitev indikacije) dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti zdravila, opredeljenim v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje 604,72 mg gadobutrola (kar ustreza 1,0 mmol gadobutrola, ki vsebuje 157,25 mg gadolinija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fizikalne in kemične lastnosti:

Osmolalnost pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoznost pri 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna do blede rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Povečanje kontrasta pri slikanju lobanje in hrbtenice z magnetno resonanco (MRI – magnetic resonance imaging).

Povečanje kontrasta pri MRI jeter in ledvic pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na fokalne lezije ali dokaz zanje, da se te lezije opredelijo kot benigne ali maligne.

Povečanje kontrasta pri magnetnoresonančni angiografiji (CE-MRA – contrast enhancement in magnetic resonance angiography).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Gadovist sme dajati samo zdravnik z izkušnjami na področju klinične uporabe MRI.

- Splošne informacije

Potrební odmerek se daje intravensko v obliki bolusne injekcije. Kontrastno MRS se lahko začne takoj zatem (kmalu po injiciranju, odvisno od uporabljenega zaporedja pulzov in protokola preiskave).

Opacifikacija za slikanje CE-MRA je optimalna med prvim arterijskim prehodom, za indikacije pri slikanju CŽS pa v obdobju približno 15 minut po injiciranju zdravila Gadovist (čas je odvisen od vrste lezije/tkiva). Povečanje kontrasta tkiva traja na splošno do 45 minut po injiciranju zdravila Gadovist.

T1 – obtežena slikovna zaporedja so zlasti primerna za kontrastne preiskave.

Kontrastno sredstvo je treba uporabiti intravaskularno tako, da bolnik leži, če je mogoče. Po injiciranju je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut, ker so izkušnje pokazale, da se večina neželenih učinkov pojavi v tem času.

- Odmerjanje
- Odrasli

Indikacije za CŽS:

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kilogram telesne mase (mmol/kg TM). To ustreza 0,1 ml/kg TM za 1,0 M raztopino.

Če kljub neznačilni sliki MRS obstaja močan klinični sum na lezijo ali kadar bi natančnejše informacije lahko vplivale na zdravljenje, se lahko v 30 minutah po prvi injekciji injicira dodatnih 0,2 mmol/kg TM.

Slikanje CE-MRS jeter in ledvic:

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kilogram telesne mase (mmol/kg TM). To ustreza 0,1 ml/kg TM za 1,0 M raztopino.

Slikanje CE-MRA:

Slikanje 1 vidnega polja (VP): 7,5 ml za telesno maso pod 75 kg; 10 ml za telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,1–0,15 mmol/kg TM).

Slikanje > 1 vidnega polja (VP): 15 ml za telesno maso pod 75 kg; 20 ml za telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,2–0,3 mmol/kg TM).

- Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Gadovist se ne priporoča za uporabo pri populaciji mlajši od 18 let zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Gadovist se ne sme uporabljati pri bolnikih z nekorigirano hipokaliemijo. Pri bolnikih s hudimi kardiovaskularnimi boleznimi se lahko zdravilo Gadovist uporablja samo po skrbni oceni razmerja tveganja in koristi, ker so za zdaj na voljo le omejeni podatki.

Zdravilo Gadovist je treba uporabljati posebno previdno pri bolnikih:

- z znanim sindromom prirojenega dolgega intervala QT ali družinsko anamnezo sindroma prirojenega dolgega intervala QT;
- z aritmijami, ki so se v preteklosti pojavile po jemanju zdravil, ki podaljšajo repolarizacijo srca;
- ki trenutno jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo repolarizacijo srca, npr. antiaritmike III skupine (npr. amiodaron, sotalol).

Možnosti, da lahko zdravilo Gadovist pri posameznih bolnikih povzroči aritmijo torsade de pointes, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je izločanje kontrastnega sredstva upočasnjeno, zato je treba v takih primerih pozorno pretehtati razmerje koristi in tveganja. V posebno hudih primerih se priporoča odstranjevanje zdravila Gadovist iz telesa z zunajtelesno hemodializo: za odstranjevanje zdravila iz telesa je treba v petih dneh od injiciranja opraviti vsaj tri dialize.

Med kliničnimi preskušnji, opravljenimi pri omejenem številu bolnikov, niso opazili okvare delovanja ledvic. Podatki so preveč omejeni, da bi lahko izključili možnost toksičnosti za ledvice ali poslabšanja ledvične okvare.

Pri uporabi zdravila Gadovist je potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe za magnetnoresonančno slikanje, zlasti izključitev feromagnetnih snovi.

Preobčutljivostne reakcije, o katerih so poročali pri uporabi drugih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, so opazili tudi po uporabi zdravila Gadovist. Da bi se lahko v nujnem primeru takoj odzvali, morajo biti zdravila in oprema (npr. endotrahealni tubus in respirator) pri roki.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim reakcijam, je treba pred uporabo zdravila Gadovist posebno pozorno oceniti razmerje tveganja in koristi. V redkih primerih so opazili pozne anafilaktoidne reakcije (po več urah ali dneh).

Kot pri vseh kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, je treba biti posebno previden pri bolnikih z nizkim pragom za konvulzije.

Pri injiciranju zdravila Gadovist v vene z majhno svetlino obstaja možnost neželenih učinkov, kot sta pordelost in otekanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni ustreznih podatkov o uporabi gadobutrola pri nosečnicah. V študijah na živalih je ponavljajoče dajanje gadobutrola le v maternalno toksičnih odmerkih (8 do 17-kratni diagnostični odmerki) upočasnilo embrionalni razvoj in povzročilo embrioletnost, ni pa imelo teratogenih učinkov. Morebitno tveganje za ljudi pri enkratni uporabi ni znano.

Zdravila Gadovist ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno.

Prehajanja zdravila Gadovist v materino mleko pri ljudeh doslej ni bilo raziskano.

Pri živalih majhna količina gadobutrola prehaja v mleko (manj kot 0,01 % uporabljenega odmerka). Dojenje je treba prekiniti vsaj 24 ur po uporabi gadobutrola.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so "redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)" do "občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Neželeni učinki iz podatkov, pridobljenih pri kliničnih preskušanjih (ki so se pojavili pri več kot 2900 bolnikih)		Dodatne neželene reakcije, o katerih so v postmarketinškem obdobju poročali spontano
Organski sistem	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Srčne bolezni			srčni zastoj, tahikardija
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica, parestezija, disgevizija	parosmija	izguba zavesti, konvulzije
Očesne bolezni			konjunktivitis, edem na vekci

	Neželeni učinki iz podatkov, pridobljenih pri kliničnih preskušanjih (ki so se pojavili pri več kot 2900 bolnikih)		Dodatne neželene reakcije, o katerih so v postmarketinškem obdobju poročali spontano
Organski sistem	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	dihalni zastoj, bronhospazem, cianoza, otekanje ust in žrela, kašelj, kihanje
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, izpuščaj	edem obraza, hiperhidroza, pruritus, eritem
Žilne bolezni	vazodilatacija	hipotenzija	cirkulatorni kolaps, vročinski obliv
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja		občutek vročine, splošno slabo počutje
Bolezni imunskega sistema		anafilaktoidne reakcije	anafilaktoidni šok

Dodatne informacije o varnosti:

V povezavi z vbrdom v veno ali injiciranjem kontrastnega sredstva so občasno opazili kratkotrajne blage do zmerne občutke mraza, toplote ali bolečine na mestu injiciranja.

Pri paravaskularnem injiciranju lahko zdravilo Gadovist povzroči več minut trajajočo bolečino v tkivu.

O preobčutljivostnih reakcijah (npr. urtikarija, izpuščaj, vazodilatacija) so poročali občasno, te reakcije pa so bile večinoma blage do zmerne. V redkih primerih se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije, tudi šok. Redko so opazili pozne anafilaktoidne reakcije (po več urah ali dneh) (glejte poglavje 4.4). Preobčutljivostne reakcije so pogostejše pri bolnikih, nagnjenih alergijam, kot pri drugih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni dnevni odmerek preiskovan pri ljudeh je 1,5 mmol gadobutrola/kg telesne mase. Pri klinični uporabi doslej niso opazili znakov intoksikacije zaradi prevelikega odmerjanja.

Ker Gadovist lahko vpliva na repolarizacijo srca, so v primeru prevelikega odmerjanja možne motnje srčnega ritma. Priporočena previdnostna ukrepa sta kardiovaskularni nadzor (vključno z elektrokardiogramom) in nadzor delovanja ledvic.

Pri prevelikem odmerjanju se lahko zdravilo Gadovist odstrani iz telesa z zunajtelesno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Oznaka ATC: V08C A09

Paramagnetno kontrastno sredstvo.

Povečanje kontrasta povzroči gadobutrol, neionski kompleks, sestavljen iz gadolinija (III) in makrocikličnega liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan-trioctetne kisline (butrola).

V kliničnih odmerkih gadobutrol skrajša relaksacijske čase protonov vode v tkivu. Pri 0,47 T (20 MHz), pH 7 in 40 °C je paramagnetni efekt (relaksativnost), določena z učinkom na spin-mrežni relaksacijski čas (T1), približno $3,6 \text{ Immol}^{-1}\text{s}^{-1}$, spin-spinski relaksacijski čas (T2) pa je približno $4 \text{ Immol}^{-1}\text{s}^{-1}$. V vrednosti od 0,47 do 2,0 Tesle je relaksativnost le rahlo odvisna od jakosti magnetnega polja.

Gadobutrol ne prehaja skozi nepoškodovano krvnomožgansko pregrado, zato se ne kopiči v zdravem možganskem tkivu ali v lezijah v katerih krvnomožganska pregrada ni poškodovana. V primeru velikih koncentracij gadobutrola v lokalnem tkivu T2 efekt povzroči zmanjševanje intenzivnosti signala.

V ključni študiji III. faze na jetrih je bila povprečna občutljivost pri kombiniranem pred- in pokontrastnem slikanju z magnetno resonanco pri bolnikih, pri katerih so uporabili zdravilo Gadovist, za detekcijo lezij in razvrstitev jetrnih lezij, pri katerih so sumili, da so maligne, 79 %, specifičnost pa 81 % (analiza na temelju števila bolnikov).

V ključni študiji III. faze na ledvicah je bila pri razvrstitvi malignih in benignih ledvičnih lezij povprečna občutljivost 91 % (analiza na temelju števila bolnikov) in 85 % (analiza na temelju števila lezij). Povprečna specifičnost je bila pri analizi na temelju števila bolnikov 52 %, pri analizi na temelju števila lezij pa 82 %.

Povečanje občutljivosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega slikanja z magnetno resonanco je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gadovist, 33 % v študiji na jetrih (analiza na temelju števila bolnikov) in 18 % v študiji na ledvicah (analiza na temelju števila bolnikov in analiza na temelju števila lezij). Povečanje specifičnosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega slikanja z magnetno resonanco je bila 9 % v študiji na jetrih (analiza na temelju števila bolnikov), v študiji na ledvicah pa povečanja ni bilo (analiza na temelju števila bolnikov in analiza na temelju števila lezij).

Vsi rezultati so povprečni rezultati, pridobljeni v slepih študijah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi se gadobutrol hitro razporedi v zunajcelični prostor. Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva.

Farmakokinetika gadobutrola pri ljudeh je bila sorazmerna odmerku. Do odmerka 0,4 mmol gadobutrola/kg telesne mase je koncentracija v plazmi po zgodnji porazdelitveni fazi upadala s srednjim končnim razpolovnim časom 1,8 ur (1,3–2,1 ure), identično hitrosti ledvičnega izločanja. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg TM so 2 minuti po injiciranju izmerili povprečno 0,59 mmol gadobutrola/l plazme, 60 minut po injiciranju pa 0,3 mmol gadobutrola/l plazme. V dveh urah se več kot 50 %, v 12 urah pa več kot 90 % (natančneje 92 %) uporabljenega odmerka izloči v urin. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg TM se je 72 ur po uporabi izločilo povprečno $100,3 \pm 2,6$ % odmerka. Pri zdravih osebah je ledvični očistek gadobutrola 1,1 do 1,7 $\text{ml min}^{-1} \text{kg}^{-1}$, torej je primerljiv ledvičnemu očistku inulina, kar kaže, da se gadobutrol v prvi vrsti izloča z glomerularno filtracijo. Manj kot 0,1 % odmerka se izloči z blatom. V plazmi ali urinu niso odkrili presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah reproduktivne toksičnosti je ponavljajoče odmerjanje povzročilo zaostajanje embrionalnega razvoja pri podganah in povečanje embrioletalnosti pri opicah in kuncih le pri maternalno toksičnih odmerkih (8- do 17-kratni diagnostični odmerek). Ni znano, ali enkratno odmerjanje lahko povzroči te učinke.

Kardiovaskularna učinka, ki sta se pojavila pri živalih (psih) ob izpostavljenosti, ki je bila podobna največji klinični izpostavljenosti (0,25 mmol/kg) ali večja od nje (1,25 mmol/kg), sta bila od odmerka odvisno prehodno zvišanje krvnega tlaka (pri 0,25 mmol/kg 5 %, pri 1,25 mmol/kg pa 10 % nad kontrolo s fiziološko raztopino) in krčljivost miokarda (pri 0,25 mmol/kg 5 %, pri 1,25 mmol/kg pa 16 % nad kontrolo s fiziološko raztopino).

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti in klinične študije I. faze so pokazale, da lahko zdravilo Gadovist pri odmerkih, ki so 3- do 8-krat večji od odmerkov, ki se po navadi uporabljajo pri bolnikih, zavre kalijeve kanale v srcu in vpliva na repolarizacijo srca. Torej možnosti, da zdravilo Gadovist lahko pri posameznih bolnikih povzroči aritmije torsade de pointes, ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kalkobutrol
trometamol
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij inkompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:
3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:

Raztopino za injiciranje, ki ni porabljena pri eni preiskavi, je treba zavreči. Dokazano je bilo, da je raztopina pri sobni temperaturi stabilna 24 ur. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj je za čas in pogoje shranjevanja raztopine odgovoren uporabnik. Čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je odprtje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih.

Naslednja izjava velja za uporabo infuzijske steklenice, ki vsebuje 65 ml:

Po odprtju infuzijske steklenice v aseptičnih pogojih ostane zdravilo Gadovist stabilno vsaj 8 ur pri sobni temperaturi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Posebna navodila za shranjevanje sterilnega zdravila, ki je bilo odprto, so opisana v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 viala (steklo hidrolitične odpornosti tip I) z zamaškom (klorobutilni elastomer) ter obrobljeno aluminijasto zaporko iz čistega aluminija z notranjim in zunanjim lakiranjem vsebuje 7,5 ml, 15 ml ali 30 ml raztopine za injiciranje.

1 infuzijska steklenica (steklo hidrolitične odpornosti tip II) z zamaškom (klorobutilni elastomer) ter obrobjeno aluminijasto zaporko iz čistega aluminija z notranjim in zunanjim lakiranjem vsebuje 65 ml raztopine za injiciranje.

Velikosti pakiranja:

1 in 10 vial

1 in 10 steklenic

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje (če so potrebna)

To zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati.

Če je zdravilo Gadovist močno obarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

Zdravilo Gadovist smete povleči iz vial v injekcijsko brizgo šele tik pred uporabo. Zdravilo Gadovist, ki ga pri pregledu ne porabite, morate zavreči.

Poleg tega velja za uporabo infuzijske steklenice, ki vsebuje 65 ml, naslednje:

Kontrastno sredstvo je treba dati z avtomatskim injektorjem. Cev od injektorja do bolnika je treba zamenjati po vsakem pregledu.

Kontrastno sredstvo, ki ostane v steklenici, povezovalne cevi in vse dele injektorskega sistema za enkratno uporabo je treba zavreči v 8 urah. Strogo je treba upoštevati tudi vsa dodatna navodila izdelovalca opreme.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: [Izpolni država članica]

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 1. 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

1. IME ZDRAVILA

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje 604,72 mg gadobutrola (kar ustreza 1,0 mmol gadobutrola, ki vsebuje 157,25 mg gadolinija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Fizikalne in kemične lastnosti:

Osmolalnost pri 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskoznost pri 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra, brezbarvna do blede rumena tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je samo za diagnostične namene.

Povečanje kontrasta pri slikanju lobanje in hrbtenice z magnetno resonanco (MRI – magnetic resonance imaging).

Povečanje kontrasta pri MRI jeter in ledvic pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na fokalne lezije ali dokaz zanje, da se te lezije opredelijo kot benigne ali maligne.

Povečanje kontrasta pri magnetnoresonančni angiografiji (CE-MRA – contrast enhancement in magnetic resonance angiography).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Gadovist sme dajati samo zdravnik z izkušnjami v klinični uporabi MRI.

- Splošne informacije

Potrební odmerek se daje intravensko v obliki bolusne injekcije. Kontrastno MRS se lahko začne takoj zatem (kmalu po injiciranju, odvisno od uporabljenega zaporedja pulzov in protokola preiskave).

Opacifikacija za slikanje CE-MRA je optimalna med prvim arterijskim prehodom, za indikacije pri slikanju CŽS pa v obdobju približno 15 minut po injiciranju zdravila Gadovist (čas je odvisen od vrste lezije/tkiva). Povečanje kontrasta tkiva traja na splošno do 45 minut po injiciranju zdravila Gadovist.

T1 – obtežena slikovna zaporedja so zlasti primerna za kontrastne preiskave.

Kontrastno sredstvo je treba uporabiti intravaskularno tako, da bolnik leži, če je mogoče. Po injiciranju je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut, ker so izkušnje pokazale, da se večina neželenih učinkov pojavi v tem času.

- Odmerjanje
- Odrasli

Indikacije za CŽS:

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kilogram telesne mase (mmol/kg TM). To ustreza 0,1 ml/kg TM za 1,0 M raztopino.

Če kljub neznačilni sliki MRS obstaja močan klinični sum na lezijo ali kadar bi natančnejše informacije lahko vplivale na zdravljenje, se lahko v 30 minutah po prvi injekciji injicira dodatnih 0,2 mmol/kg TM.

Slikanje CE-MRS jeter in ledvic:

Priporočeni odmerek za odrasle je 0,1 mmol na kilogram telesne mase (mmol/kg TM). To ustreza 0,1 ml/kg TM za 1,0 M raztopino.

Slikanje CE-MRA:

Slikanje 1 vidnega polja (VP): 7,5 ml za telesno maso pod 75 kg; 10 ml za telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,1–0,15 mmol/kg TM).

Slikanje > 1 vidnega polja (VP): 15 ml za telesno maso pod 75 kg; 20 ml za telesno maso 75 kg ali več (kar ustreza 0,2–0,3 mmol/kg TM).

- Pediatrični bolniki

Uporaba zdravila Gadovist se ne priporoča za uporabo pri populaciji mlajši od 18 let zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Gadovist se ne sme uporabljati pri bolnikih z nekorrigirano hipokaliemijo. Pri bolnikih s hudimi kardiovaskularnimi boleznimi se lahko zdravilo Gadovist uporablja samo po skrbni oceni razmerja tveganja in koristi, ker so za zdaj na voljo le omejeni podatki.

Zdravilo Gadovist je treba uporabljati posebno previdno pri bolnikih:

- z znanim sindromom prirojenega dolgega intervala QT ali družinsko anamnezo sindroma prirojenega dolgega intervala QT;
- z aritmijami, ki so se v preteklosti pojavile po jemanju zdravil, ki podaljšajo repolarizacijo srca;
- ki trenutno jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo repolarizacijo srca, npr. antiaritmike III skupine (npr. amiodaron, sotalol).

Možnosti, da lahko zdravilo Gadovist pri posameznih bolnikih povzroči aritmijo torsade de pointes, ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je izločanje kontrastnega sredstva upočasnjeno, zato je treba v takih primerih pozorno pretehtati razmerje koristi in tveganja. V posebno hudih primerih se priporoča odstranjevanje zdravila Gadovist iz telesa z zunajtelesno hemodializo: za odstranjevanje zdravila iz telesa je treba v petih dneh od injiciranja opraviti vsaj tri dialize.

Med kliničnimi preskušnji, opravljenimi pri omejenem številu bolnikov, niso opazili okvare delovanja ledvic. Podatki so preveč omejeni, da bi lahko izključili možnost toksičnosti za ledvice ali poslabšanja ledvične okvare.

Pri uporabi zdravila Gadovist je potrebno upoštevati običajne previdnostne ukrepe za magnetnoresonančno slikanje zlasti izključitev feromagnetnih snovi.

Preobčutljivostne reakcije, o katerih so poročali pri uporabi drugih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, so opazili tudi po uporabi zdravila Gadovist. Da bi se lahko v nujnem primeru takoj odzvali, morajo biti zdravila in oprema (npr. endotrahealni tubus in respirator) pri roki.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim reakcijam, je treba pred uporabo zdravila Gadovist posebno pozorno oceniti razmerje tveganja in koristi. V redkih primerih so opazili pozne anafilaktoidne reakcije (po več urah ali dneh).

Kot pri vseh kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, je treba biti posebno previden pri bolnikih z nizkim pragom za konvulzije.

Pri injiciranju zdravila Gadovist v vene z majhno svetlino obstaja možnost neželenih učinkov, kot sta pordelost in otekanje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni ustreznih podatkov o uporabi gadobutrola pri nosečnicah. V študijah na živalih je ponavljajoče dajanje gadobutrola le v maternalno toksičnih odmerkih (8 do 17-kratni diagnostični odmerki) upočasnilo embrionalni razvoj in povzročilo embriotalnost, ni pa imelo teratogenih učinkov. Morebitno tveganje za ljudi pri enkratni uporabi ni znano.

Zdravila Gadovist ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno.

Prehajanja zdravila Gadovist v materino mleko pri ljudeh doslej ni bilo raziskano.

Pri živalih majhna količina gadobutrola prehaja v mleko (manj kot 0,01 % uporabljenega odmerka). Dojenje je treba prekiniti vsaj 24 ur po uporabi gadobutrola.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki so "redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$)" do "občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)".

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Neželeni učinki iz podatkov, pridobljenih pri kliničnih preskušanjih (ki so se pojavili pri več kot 2900 bolnikih)		Dodatne neželene reakcije, o katerih so v postmarketinškem obdobju poročali spontano
Organski sistem	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Srčne bolezni			srčni zastoj, tahikardija
Bolezni živčevja	glavobol, vrtoglavica, parestezija, disgevizija	parosmija	izguba zavesti, konvulzije
Očesne bolezni			konjunktivitis, edem na vekci

	Neželeni učinki iz podatkov, pridobljenih pri kliničnih preskušanjih (ki so se pojavili pri več kot 2900 bolnikih)		Dodatne neželene reakcije, o katerih so v postmarketinškem obdobju poročali spontano
Organski sistem	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)	Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	dihalni zastoj, bronhospazem, cianoza, otekanje ust in žrela, kašelj, kihanje
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje	
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, izpuščaj	edem obraza, hiperhidroza, pruritus, eritem
Žilne bolezni	vazodilatacija	hipotenzija	cirkulatorni kolaps, vročinski obliv
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja		občutek vročine, splošno slabo počutje
Bolezni imunskega sistema		anafilaktoidne reakcije	anafilaktoidni šok

Dodatne informacije o varnosti:

V povezavi z vbodom v veno ali injiciranjem kontrastnega sredstva so občasno opazili kratkotrajne blage do zmerne občutke mraza, toplote ali bolečine na mestu injiciranja.

Pri paravaskularnem injiciranju lahko zdravilo Gadovist povzroči več minut trajajočo bolečino v tkivu.

O preobčutljivostnih reakcijah (npr. urtikarija, izpuščaj, vazodilatacija) so poročali občasno, te reakcije pa so bile večinoma blage do zmerne. V redkih primerih se lahko pojavijo anafilaktoidne reakcije, tudi šok. Redko so opazili pozne anafilaktoidne reakcije (po več urah ali dneh) (glejte poglavje 4.4). Preobčutljivostne reakcije so pogostejše pri bolnikih, nagnjenih alergijam, kot pri drugih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji enkratni dnevni odmerek preiskovan pri ljudeh je 1,5 mmol gadobutrola/kg telesne mase. Pri klinični uporabi doslej niso opažali znakov intoksikacije zaradi prevelikega odmerjanja.

Ker Gadovist lahko vpliva na repolarizacijo srca, so v primeru prevelikega odmerjanja možne motnje srčnega ritma. Priporočena previdnostna ukrepa sta kardiovaskularni nadzor (vključno z elektrokardiogramom) in nadzor delovanja ledvic.

Pri prevelikem odmerjanju se lahko zdravilo Gadovist odstrani iz telesa z zunajtelesno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Oznaka ATC: V08C A09

Paramagnetno kontrastno sredstvo.

Povečanje kontrasta povzroči gadobutrol, neionski kompleks, sestavljen iz gadolinija (III) in makrocikličnega liganda dihidroksi-hidroksimetilpropil-tetraazaciklododekan-trioctetne kisline (butrola).

V kliničnih odmerkih gadobutrol skrajša relaksacijske čase protonov vode v tkivu. Pri 0,47 T (20 MHz), pH 7 in 40 °C je paramagnetni efekt(relaksativnost), določena z učinkom na spin-mrežni relaksacijski čas (T1), približno 3,6 l mmol⁻¹s⁻¹, spin-spinski relaksacijski čas (T2) pa je približno 4 l mmol⁻¹s⁻¹. V vrednosti od 0,47 do 2,0 Tesle je relaksativnost le rahlo odvisna od jakosti magnetnega polja.

Gadobutrol ne prehaja skozi nepoškodovano krvnomožgansko pregrado, zato se ne kopiči v zdravem možganskem tkivu ali v lezijah v katerih krvnomožganska pregrada ni poškodovana. V primeru velikih koncentracij gadobutrola v lokalnem tkivu T2 efekt povzroči zmanjševanje intenzivnosti signala.

V ključni študiji III. faze na jetrih je bila povprečna občutljivost pri kombiniranem pred- in pokontrastnem slikanju z magnetno resonanco pri bolnikih, pri katerih so uporabili zdravilo Gadovist, za detekcijo lezij in razvrstitev jetrnih lezij, pri katerih so sumili, da so maligne, 79 %, specifičnost pa 81 % (analiza na temelju števila bolnikov).

V ključni študiji III. faze na ledvicah je bila pri razvrstitvi malignih in benignih ledvičnih lezij povprečna občutljivost 91 % (analiza na temelju števila bolnikov) in 85 % (analiza na temelju števila lezij). Povprečna specifičnost je bila pri analizi na temelju števila bolnikov 52 %, pri analizi na temelju števila lezij pa 82 %.

Povečanje občutljivosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega slikanja z magnetno resonanco je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Gadovist, 33 % v študiji na jetrih (analiza na temelju števila bolnikov) in 18 % v študiji na ledvicah (analiza na temelju števila bolnikov in analiza na temelju števila lezij). Povečanje specifičnosti od predkontrastnega do kombiniranega pred- in pokontrastnega slikanja z magnetno resonanco je bila 9 % v študiji na jetrih (analiza na temelju števila bolnikov), v študiji na ledvicah pa povečanja ni bilo (analiza na temelju števila bolnikov in analiza na temelju števila lezij).

Vsi rezultati so povprečni rezultati, pridobljeni v slepih študijah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po intravenski uporabi se gadobutrol hitro razporedi v zunajcelični prostor. Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva.

Farmakokinetika gadobutrola pri ljudeh je bila sorazmerna odmerku. Do odmerka 0,4 mmol gadobutrola/kg telesne mase je koncentracija v plazmi po zgodnji porazdelitveni fazi upadala s srednjim končnim razpolovnim časom 1,8 ur (1,3–2,1 ure), identično hitrosti ledvičnega izločanja. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg TM so 2 minuti po injiciranju izmerili povprečno 0,59 mmol gadobutrola/l plazme, 60 minut po injiciranju pa 0,3 mmol gadobutrola/l plazme. V dveh urah se več kot 50 %, v 12 urah pa več kot 90 % (natančneje 92 %) uporabljenega odmerka izloči v urin. Pri odmerku 0,1 mmol gadobutrola/kg TM se je 72 ur po uporabi izločilo povprečno 100,3 ± 2,6 % odmerka. Pri zdravih osebah je ledvični očistek gadobutrola 1,1 do 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, torej je primerljiv ledvičnemu očistku inulina, kar kaže, da se gadobutrol v prvi vrsti izloča z glomerularno filtracijo. Manj kot 0,1 % odmerka se izloči z blatom. V plazmi ali urinu niso odkrili presnovkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah reproduktivne toksičnosti je ponavljajoče odmerjanje povzročilo zaostajanje embrionalnega razvoja pri podganah in povečanje embrioletalnosti pri opicah in kuncih le pri maternalno toksičnih odmerkih (8- do 17-kratni diagnostični odmerek). Ni znano, ali enkratno odmerjanje lahko povzroči te učinke.

Kardiovaskularna učinka, ki sta se pojavila pri živalih (psih), ob izpostavljenosti, ki je bila podobna največji klinični izpostavljenosti (0,25 mmol/kg) ali večja od nje (1,25 mmol/kg), sta bila od odmerka odvisno prehodno zvišanje krvnega tlaka (pri 0,25 mmol/kg 5 %, pri 1,25 mmol/kg pa 10 % nad kontrolo s fiziološko raztopino) in krčljivost miokarda (pri 0,25 mmol/kg 5 %, pri 1,25 mmol/kg pa 16 % nad kontrolo s fiziološko raztopino).

Farmakološke študije kardiovaskularne varnosti in klinične študije I. faze so pokazale, da lahko zdravilo Gadovist pri odmerkih, ki so 3- do 8-krat večji od odmerkov, ki se po navadi uporabljajo pri bolnikih, zavre kalijeve kanale v srcu in vpliva na repolarizacijo srca. Torej možnosti, da zdravilo Gadovist lahko pri posameznih bolnikih povzroči aritmije torsade de pointes, ni mogoče izključiti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev kalkobutrol
trometamol
klorovodikova kislina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij inkompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:
3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo hidrolitične odpornost tip I) z vsajenim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničastim zamaškom (klorobutilni elastomer) vsebuje 5 ml, 7,5 ml, 10 ml raztopine za injiciranje.

Ena 17-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo hidrolitične odpornost tip I) z vsajenim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničastim zamaškom (klorobutilni elastomer) vsebuje 15 ml raztopine za injiciranje.

Ena 20-mililitrska napolnjena injekcijska brizga (steklo hidrolitične odpornost tip I) z vsajenim zamaškom (klorobutilni elastomer) in koničastim zamaškom (klorobutilni elastomer) vsebuje 20 ml raztopine za injiciranje.

Velikosti pakiranja:

1 in 5 napolnjenih injekcijskih brizg

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje (če so potrebna)

To zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati.

Če je zdravilo Gadovist močno obarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

Zdravilo Gadovist smete pripraviti tik pred uporabo. Zdravilo Gadovist, ki ga pri pregledu ne porabite, morate zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: [Izpolni država članica]

Datum zadnjega podaljšanja: 24. 1. 2005

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla/zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje.
gadobutrol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 604,72 mg gadobutrola (kar ustreza 1,0 mmol gadobutrola, ki vsebuje 157,25 mg gadolinija).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev kalkobutrol, trometamol, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje

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. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

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

Porabite v 24 urah po prvem odprtju (shranjeno pri temperaturi 2–8 °C).

[65 ml:]

Porabite v 24 urah po prvem odprtju (shranjeno pri temperaturi 2–8 °C) ali v 8 urah (shranjeno pri sobni temperaturi.)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

Škatla/zunanja ovojnina

1. IME ZDRAVILA

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
gadobutrol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml vsebuje 604,72 mg gadobutrola (kar ustreza 1,0 mmol gadobutrola, ki vsebuje 157,25 mg gadolinija).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev kalkobutrol, trometamol, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

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. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Izpolni država članica]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

[Izpolni država članica]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

7,5-mililitrska viala

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje.
gadobutrol
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}
Porabite v 24 urah po prvem odprtju (shranjeno pri temperaturi 2–8 °C).

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Napolnjene injekcijske brizge (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah.

gadobutrol

intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številka}

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje

gadobutrol

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali z osebo, ki vam daje zdravilo Gadovist (radiologom), ali z bolnišničnim osebjem/osebjem oddelka za magnetnoresonančno slikanje.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali radiologa.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo GADOVIST in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo GADOVIST
3. Kako uporabljati zdravilo GADOVIST
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GADOVIST
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO GADOVIST IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Gadovist je kontrastno sredstvo za magnetnoresonančno slikanje (MRI – magnetic resonance imaging) možganov, hrbtenjače, žil, jeter in ledvic.

MRS je oblika diagnostičnega slikanja v medicini, pri katerem se opazuje vedenje molekul vode v normalnih in nenormalnih tkivih. To se naredi z zapletenim sistemom magnetov in radijskih valov. Računalniki zabeležijo dejavnost in to pretvorijo v sliko.

Na voljo je v obliki raztopine za intravensko injiciranje. Zdravilo je samo za diagnostične namene.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN VAM BODO DALI ZDRAVILO GADOVIST

Ne uporabljajte zdravila GADOVIST

- če ste alergični na (preobčutljivi za) gadobutrol ali katerokoli sestavino zdravila Gadovist (glejte "Kaj vsebuje zdravilo Gadovist").

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila GADOVIST

- če imate ali ste imeli alergijo (na primer seneni nahod ali koprivnico) ali astmo;
- če ste v preteklosti imeli reakcije na kontrastna sredstva;
- če imate oslabele ledvice;
- če imate resno bolezen srca ali krvnih žil;
- če imate nizko raven kalija;
- če ste vi ali kdo v vaši družini imeli težave z električnim ritmom srca (sindrom dolgega intervala QT);
- če ste kadar koli po jemanju zdravil imeli spremembe srčnega ritma ali hitrosti utripa;
- če imate bolezni možganov z epileptičnimi napadi, ki izvirajo iz drugih bolezni živčevja.

Preden vam dajo zdravilo Gadovist, obvestite zdravnika, če karkoli od naštetega velja za vas. Zdravnik se bo odločil, ali je načrtovana preiskava pri vas mogoča.

- Po uporabi zdravila Gadovist se lahko pojavijo reakcije, podobne alergijam. Možne so hude reakcije. Opazili so zapoznele reakcije (po več urah ali dneh) (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- Zdravniku povejte, če imate srčni spodbujevalnik ali če imate v telesu vsadke ali spojke, ki vsebujejo železo.

- Če ste mlajši od 18 let, uporaba zdravila Gadovist ni priporočena.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Med njimi so zlasti zdravila, ki spreminjajo srčni ritem ali hitrost srčnega utripa.

Nosečnost in dojenje

Povejte zdravniku, če ste noseči ali bi lahko bili noseči, ker se zdravilo Gadovist med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno.

Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate dojiti.

Dojiti ne smete najmanj 24 ur po uporabi zdravila Gadovist.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila GADOVIST:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek (na podlagi povprečne količine, ki se daje osebi, ki tehta 70 kg), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO GADOVIST

Zdravilo Gadovist zdravnik injicira z majhno iglo v veno. Zdravilo Gadovist vam bodo dali neposredno pred preiskavo MRS.

Po injiciranju vas bodo opazovali vsaj še 30 minut.

Dejanski odmerek zdravila Gadovist, ki je primeren za vas, bo odvisen od vaše telesne mase in mesta preiskave.

Na splošno zadostuje enkratno injiciranje 0,1 mililitra zdravila Gadovist na kg telesne mase (to pomeni, da bi bil za osebo, ki tehta 70 kg, odmerek 7 mililitrov). Največ se lahko uporabi skupno 0,3 mililitre zdravila Gadovist na kg telesne mase.

Dodatne informacije o uporabi zdravila Gadovist in ravnanju z njim so na koncu teh navodil.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila GADOVIST, kot bi smeli:

Preveliko odmerjanje ni verjetno. Če pride do prevelikega odmerjanja, bo zdravnik zdravil vse simptome, ki sledijo. V nekaterih primerih bo preveril, ali srce in ledvice delujejo pravilno.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Gadovist neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so po svoji verjetnosti navedeni možni neželeni učinki, razvrščeni v naslednji skupini:

Občasni: verjetno se bodo pojavili pri manj kot 1 bolniku od 100 in več kot 1 bolniku od 1.000.

Redki: verjetno se bodo pojavili pri manj kot 1 bolniku od 1.000 in več kot 1 bolniku od 10.000.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pred odobritvijo uporabe zdravila Gadovist:

Občasni	Redki
glavobol	težave z vohom
omotica	težave pri dihanju
otrplost in mravljinčenje	bruhanje
težave pri okušanju	koprivnica
navzea (slabost)	kožni izpuščaj
širjenje krvnih žil	znižan krvni tlak
bolečina na mestu	reakcija, podobna alergiji
injiciranja	
reakcije na mestu	
injiciranja	

Med injiciranjem zdravila Gadovist ali po njem so občasno opazili kratkotrajne blage do zmerne občutke mraza, toplote ali bolečine na mestu injiciranja.

Zdravilo Gadovist povzroči več minut trajajočo lokalno bolečino, če se injicira poleg vene.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali po odobritvi uporabe zdravila Gadovist:

Redki
srčni zastoj, pospešen srčni utrip
izguba zavesti, konvulzije
konjunktivitis, otekanje (edem) očesnih vek
težave pri dihanju (bronhospazem, otekanje grla), dihalni zastoj, pomodrelost ustnic, kašelj, kihanje
otekanje (edem) obraza, povečano potenje, srbenje, rdečica kože
omedlevica, vročinski obliv
občutek vročine, splošno slabo počutje
hude reakcije, podobne alergijam (šok)

Kot pri drugih kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, se v redkih primerih lahko pojavijo **reakcije, podobne alergijam** (preobčutljivost in anafilaksa), vključno s hudimi reakcijami (šok), pri katerih je potrebna takojšnja zdravniška pomoč. Blago otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, kašljanje, srbenje, izcedek iz nosu, kihanje in koprivnica so lahko prvi znaki, da je prišlo do hude reakcije.

Osebu v oddelku za slikanje MRS takoj povejte, če imate katerega koli od teh znakov ali če imate težave pri dihanju.

V redkih primerih so v več urah do več dneh po uporabi zdravila Gadovist opazili zapoznele reakcije, podobne alergijam. Če se to zgodi, povejte zdravniku ali radiologu.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali radiologa.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA GADOVIST

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Gadovist ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo GADOVIST

- Zdravilna učinkovina je 604,72 mg gadobutrola, kar ustreza 1 mmol/ml.
- Pomožne snovi so natrijev kalkobutrol, trometamol, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

1 viala s 7,5 ml raztopine vsebuje 4535 mg gadobutrola.

1 viala s 15 ml raztopine vsebuje 9070 mg gadobutrola.

1 viala s 30 ml raztopine vsebuje 18.141 mg gadobutrola.

1 infuzijska steklenica s 65 ml raztopine vsebuje 39.307 mg gadobutrola.

Izgled zdravila GADOVIST in vsebina pakiranja

Zdravilo Gadovist je prozorna, brezbarvna do svetlo rumena raztopina. Vsebina pakiranja je:

1 ali 10 vial za injiciranje s 7,5, 15 ali 30 ml raztopine za injiciranje

1 ali 10 infuzijskih steklenic s 65 ml raztopine za injiciranje (v 100-mililitrski infuzijski steklenici)

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

[Izpolni država članica]

Izdelovalec:

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

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija	Gadovist
Belgija	Gadovist
Danska	Gadovist
Finska	Gadovist

Francija	Gadovist
Nemčija	Gadovist
Grčija	Gadovist
Irska	Gadovist
Italija	Gadovist
Luksemburg	Gadovist
Nizozemska	Gadovist
Norveška	Gadovist
Portugalska	Gadovist
Španija	Gadovist
Švedska	Gadovist
Velika Britanija	Gadovist

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}. [Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pred injiciranjem

To zdravilo je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina. Pred uporabo ga je treba vizualno pregledati. Če je zdravilo Gadovist močno obarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

- Ravnanje

Viale

Zdravilo Gadovist smete povleči iz viale v injekcijsko brizgo šele tik pred uporabo. Kontrastno sredstvo, ki ga pri pregledu ne porabite, morate zavreči.

Vsebniki z veliko prostornino

Poleg tega velja za uporabo infuzijske steklenice, ki vsebuje 65 ml, naslednje:

Kontrastno sredstvo je treba dati z avtomatskim injektorjem. Cev od injektorja do bolnika je treba zamenjati po vsakem pregledu.

Kontrastno sredstvo, ki ostane v steklenici, povezovalne cevi in vse dele injektorskega sistema za enkratno uporabo je treba zavreči v 8 urah. Strogo je treba upoštevati tudi vsa dodatna navodila izdelovalca opreme.

Vso raztopino, ki je ne uporabite pri enem pregledu, morate odstraniti skladno z lokalnimi predpisi.

Dodatne informacije o uporabi zdravila Gadovist so v poglavju 3 tega navodila za uporabo.

NAVODILO ZA UPORABO

Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

gadobutrol

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali osebo, ki vam daje zdravilo Gadovist (radiologom), ali z bolnišničnim osebjem/osebjem oddelka za magnetnoresonančno slikanje.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali radiologa.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo GADOVIST in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo GADOVIST
3. Kako uporabljati zdravilo GADOVIST
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila GADOVIST
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO GADOVIST IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo Gadovist je kontrastno sredstvo za magnetnoresonančno slikanje (MRI – magnetic resonance imaging) možganov, hrbtenjače, žil, jeter in ledvic.

MRS je oblika diagnostičnega slikanja v medicini, pri katerem se opazuje vedenje molekul vode v normalnih in nenormalnih tkivih. To se naredi z zapletenim sistemom magnetov in radijskih valov. Računalniki zabeležijo dejavnost in to pretvorijo v sliko.

Na voljo je v obliki raztopine za intravensko injiciranje. Zdravilo je samo za diagnostično uporabo.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN VAM BODO DALI ZDRAVILO GADOVIST

Ne uporabljajte zdravila GADOVIST

- če ste alergični na (preobčutljivi za) gadobutrol ali katerokoli sestavino zdravila Gadovist (glejte "Kaj vsebuje zdravilo Gadovist").

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila GADOVIST

- če imate ali ste imeli alergijo (na primer seneni nahod ali koprivnico) ali astmo;
- če ste v preteklosti imeli reakcije na kontrastna sredstva;
- če imate oslabele ledvice;
- če imate resno bolezen srca ali krvnih žil;
- če imate nizko raven kalija;
- če ste vi ali kdo v vaši družini imeli težave z električnim ritmom srca (sindrom dolgega intervala QT);
- če ste kadar koli po jemanju zdravil imeli spremembe srčnega ritma ali hitrosti utripa;
- če imate bolezni možganov z epileptičnimi napadi, ki izvirajo iz drugih bolezni živčevja.

Predn vam dajo zdravilo Gadovist, obvestite zdravnika, če karkoli od naštetega velja za vas. Zdravnik se bo odločil, ali je načrtovana preiskava pri vas mogoča.

- Po uporabi zdravila Gadovist se lahko pojavijo reakcije, podobne alergijam. Možne so hude reakcije. Opazili so zapoznele reakcije (po več urah ali dneh) (glejte poglavje 4 "Možni neželeni učinki").
- Zdravniku povejte, če imate srčni spodbujevalnik ali če imate v telesu vsadke ali spojke, ki vsebujejo železo.

- Če ste mlajši od 18 let, uporaba zdravila Gadovist ni priporočena.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Med njimi so zlasti zdravila, ki spreminjajo srčni ritem ali hitrost srčnega utripa.

Nosečnost in dojenje

Povejte zdravniku, če ste noseči ali bi lahko bili noseči, ker se zdravilo Gadovist med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno.

Zdravniku povejte, če dojite ali nameravate dojiti.

Dojiti ne smete najmanj 24 ur po uporabi zdravila Gadovist.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila GADOVIST:

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek (na podlagi povprečne količine, ki se daje osebi, ki tehta 70 kg), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO GADOVIST

Zdravilo Gadovist zdravnik injicira z majhno iglo v veno. Zdravilo Gadovist vam bodo dali neposredno pred preiskavo MRS.

Po injiciranju vas bodo opazovali vsaj še 30 minut.

Dejanski odmerek zdravila Gadovist, ki je primeren za vas, bo odvisen od vaše telesne mase in mesta preiskave.

Na splošno zadostuje enkratno injiciranje 0,1 mililitra zdravila Gadovist na kg telesne mase (to pomeni, da bi bil za osebo, ki tehta 70 kg, odmerek 7 mililitrov). Največ se lahko uporabi skupno 0,3 mililitre zdravila Gadovist na kg telesne mase.

Dodatne informacije o uporabi zdravila Gadovist in ravnanju z njim so na koncu teh navodil.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila GADOVIST, kot bi smeli:

Preveliko odmerjanje ni verjetno. Če pride do prevelikega odmerjanja, bo zdravnik zdravil vse simptome, ki sledijo. V nekaterih primerih bo preveril, ali srce in ledvice delujejo pravilno.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Gadovist neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Spodaj so po svoji verjetnosti navedeni možni neželeni učinki, razvrščeni v naslednji skupini:

Občasni: verjetno se bodo pojavili pri manj kot 1 bolniku od 100 in več kot 1 bolniku od 1.000.

Redki: verjetno se bodo pojavili pri manj kot 1 bolniku od 1.000 in več kot 1 bolniku od 10.000.

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih pred odobritvijo uporabe zdravila Gadovist:

Občasni	Redki
glavobol	težave z vohom
omotica	težave pri dihanju
otrplost in mravljinčenje	bruhanje
težave pri okušanju	koprivnica
navzea (slabost)	kožni izpuščaj
širjenje krvnih žil	znižan krvni tlak
bolečina na mestu	reakcija, podobna alergiji
injiciranja	
reakcije na mestu	
injiciranja	

Med injiciranjem zdravila Gadovist ali po njem so občasno opazili kratkotrajne blage do zmerne občutke mraza, toplote ali bolečine na mestu injiciranja.

Zdravilo Gadovist povzroči več minut trajajočo lokalno bolečino, če se injicira poleg vene.

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali po odobritvi uporabe zdravila Gadovist:

Redki
srčni zastoj, pospešen srčni utrip
izguba zavesti, konvulzije
konjunktivitis, otekanje (edem) očesnih vek
težave pri dihanju (bronhospazem, otekanje grla), dihalni zastoj, pomodrelost ustnic, kašelj, kihanje
otekanje (edem) obraza, povečano potenje, srbenje, rdečica kože
omedlevica, vročinski obliv
občutek vročine, splošno slabo počutje
hude reakcije, podobne alergijam (šok)

Kot pri drugih kontrastnih sredstvih, ki vsebujejo gadolinij, se v redkih primerih lahko pojavijo **reakcije, podobne alergijam** (preobčutljivost in anafilaksa), vključno s hudimi reakcijami (šok), pri katerih je potrebna takojšnja zdravniška pomoč. Blago otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, kašljanje, srbenje, izcedek iz nosu, kihanje in koprivnica so lahko prvi znaki, da je prišlo do hude reakcije.

Osebu v oddelku za slikanje MRS takoj povejte, če imate katerega koli od teh znakov ali če imate težave pri dihanju.

V redkih primerih so v več urah do več dneh po uporabi zdravila Gadovist opazili zapoznele reakcije, podobne alergijam. Če se to zgodi, povejte zdravniku ali radiologu.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali radiologa.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA GADOVIST

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Gadovist ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninini poleg oznake Uporabno do. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo GADOVIST

- Zdravilna učinkovina je 604,72 mg gadobutrola, kar ustreza 1 mmol/ml.
- Pomožne snovi so natrijev kalkobutrol, trometamol, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

1 napolnjena injekcijska brizga s 5,0 ml raztopine vsebuje 3023 mg gadobutrola

1 napolnjena injekcijska brizga s 7,5 ml raztopine vsebuje 4535 mg gadobutrola.

1 napolnjena injekcijska brizga z 10 ml raztopine vsebuje 6047 mg gadobutrola

1 napolnjena injekcijska brizga s 15 ml raztopine vsebuje 9070 mg gadobutrola.

1 napolnjena injekcijska brizga z 20 ml raztopine vsebuje 12.094 mg gadobutrola.

Izgled zdravila GADOVIST in vsebina pakiranja

Zdravilo Gadovist je prozorna, brezbarvna do svetlo rumena raztopina. Vsebina pakiranj je:

1 ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg s 5, 7,5 ali 10 ml raztopine za injiciranje(v 10-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi)

1 ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg s 15 ml raztopine za injiciranje (v 17-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi)

1 ali 5 napolnjenih injekcijskih brizg z 20 ml raztopine za injiciranje

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

[Izpolni država članica]

Izdelovalec:

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

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija	Gadovist
----------	----------

Belgija	Gadovist
Danska	Gadovist
Finska	Gadovist
Francija	Gadovist
Nemčija	Gadovist
Grčija	Gadovist
Irska	Gadovist
Italija	Gadovist
Luksemburg	Gadovist
Nizozemska	Gadovist
Norveška	Gadovist
Portugalska	Gadovist
Španija	Gadovist
Švedska	Gadovist
Velika Britanija	Gadovist

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}. [Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pred injiciranjem

To zdravilo je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina. Pred uporabo ga je treba vizualno pregledati. Če je zdravilo Gadovist močno razbarvano, vsebuje delce ali ima poškodovan vsebnik, se ne sme uporabiti.

- Ravnanje

Zdravilo Gadovist smete pripraviti tik pred uporabo. Zdravilo Gadovist, ki ga pri pregledu ne porabite, morate zavreči.

Vso raztopino, ki je ne uporabite pri enem pregledu, morate odstraniti skladno z lokalnimi predpisi. Dodatne informacije o uporabi zdravila Gadovist so v poglavju 3 tega navodila za uporabo.