CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gadovist 1,0, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mililitr roztworu do wstrzykiwań zawiera 604,72 mg gadobutrolu (równoważnik 1,0 mmol gadobutrolu zawierający 157,25 mg gadolinu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań
Przezroczysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn.

Właściwości fizykochemiczne:
Osmolalność w temperaturze 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Lepkość w temperaturze 37°C:

- fiolki, butelka, ampułkostrzykawki szklane, wkład: 4,96 mPa·s
- ampułkostrzykawki plastikowe: 5,10 mPa·s

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt Gadovist 1,0 stosuje się u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) w następujących wskazaniach:

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) głowy i rdzenia kręgowego.

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) całego ciała, w tym głowy i szyi, klatki piersiowej, piersi, brzucha (trzustki, wątroby i śledziony), miednicy (gruczołu krokowego, pęcherza moczowego, macicy), przestrzeni zaotrzewnowej (nerek), kończyn i układu mięśniowo-szkieletowego.

- Wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. *contrast enhancement in magnetic resonance angiography* – CE-MRA).

- Wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), w tym ocena perfuzji mięśnia sercowego w warunkach obciążenia farmakologicznego i ocena żywotności mięśnia sercowego („wzmocnienie opóźnione”).

- Gadovist 1,0 ułatwia zobrazowanie zaburzeń w strukturze lub zmian ogniskowych i pomaga w różnicowaniu tkanki zdrowej i patologicznie zmienionej.

Produkt Gadovist 1,0 należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI) bez wzmocnienia kontrastowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Gadovist 1,0 powinien być podawany przez fachowych pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w wykonywaniu badań metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Produkt jest przeznaczony tylko do wstrzykiwań dożylnych. Po podaniu produktu należy obserwować pacjenta przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że w tym okresie występuje większość działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Instrukcja użycia:

Prezentacje produktu do stosowania wyłącznie w pojedynczej dawce: fiolki 2 ml, 7,5 ml, 10 ml i 15 ml.

Prezentacje produktu do stosowania w pojedynczej dawce lub u wielu pacjentów: fiolki 30 ml i butelki 65 ml.

W przypadku stosowania u wielu pacjentów produkt Gadovist 1,0 musi być podawany przy pomocy automatycznego wstrzykiwacza, który został zatwierdzony do stosowania u wielu pacjentów.

Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania produktu znajdują się w punkcie 6.6.

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym szybkim wstrzyknięciu dożylnym. Badanie MRI z zastosowaniem środka kontrastowego można rozpocząć bezpośrednio po wstrzyknięciu (lub krótko po wstrzyknięciu, w zależności od zastosowanych sekwencji impulsów i protokołu badania) ze względu na szybkie wystąpienie efektu wzmocnienia pokontrastowego. Optymalne działanie środka kontrastowego występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku badania angiograficznego (CE-MRA) i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu Gadovist 1,0 w przypadku oceny ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej i rodzaju tkanki).

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

<u>Dawkowanie</u>

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą wzmocnienie kontrastowe wystarczające dla celów diagnostycznych. Dawkę należy obliczyć w oparciu o masę ciała pacjenta. Nie powinna ona przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Dorośli

Dawka zależy od wskazania. Pojedyncze wstrzyknięcie 0,1 mmol produktu Gadovist 1,0 na kg masy ciała (odpowiada to 0,1 ml/kg mc.) jest zasadniczo wystarczające. Całkowita, maksymalna dawka to 0,3 mmol produktu Gadovist 1,0 na kg mc. (odpowiada to 0,3 ml/kg mc.).

<u>Badanie OUN:</u>

Żeby uzyskać diagnozę, zazwyczaj wystarczającą dawką jest 0,1 mmol na kg masy ciała (0,1 mmol/kg mc.). Odpowiada to 0,1 ml/kg mc. roztworu o stężeniu 1,0 M.

Jeśli pomimo ujemnego wyniku badania MRI nadal istnieje istotne kliniczne podejrzenie obecności zmiany chorobowej lub jeśli uzyskanie dokładniejszych informacji może wpłynąć na leczenie chorego, można wykonać drugie wstrzyknięcie produktu leczniczego wyrównując dawkę do dawki maksymalnej, czyli 0,2 ml/kg mc. w ciągu 30 minut od pierwszego podania.
W badaniach obrazowych OUN minimalna dawka, którą można podawać to 0,075 mmol gadobutrolu na kg masy ciała (co odpowiada 0,075 ml produktu Gadovist 1,0 na kg masy ciała) (patrz punkt 5.1).

Badanie metodą MRI całego ciała (z wyjątkiem CE-MRA)

W celu postawienia diagnozy, zazwyczaj wystarczającą dawką jest 0,1 ml/kg mc. produktu Gadovist 1,0.

Badanie angiograficzne:

Obrazowanie 1 pola widzenia: 7,5 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,1–0,15 mmol/kg mc.).
Obrazowanie >1 pola widzenia: 15 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 ml przy masie ciała 75 kg i większej (co odpowiada 0,2–0,3 mmol/kg mc.).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
Gadovist 1,0 można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. glomerular filtration rate – GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) oraz u pacjentów w okołooperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i nie można jej uzyskać w badaniu metodą MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie produktu Gadovist 1,0 jest konieczne, nie należy stosować dawki większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących podawań wielokrotnych, wstrzyknięć produktu Gadovist 1,0 nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Dzieci i młodzież
U dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych) zalecana dawka wynosi 0,1 mmol gadobutrolu na kg masy ciała (co odpowiada 0,1 ml produktu Gadovist 1,0 na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 4.1).

Noworodki do 4 tygodnia życia oraz niemowlęta do 1. roku życia
Ze względu na niedojrzałą funkcję nerek u noworodków do 4 tygodnia życia oraz u niemowląt do 1. roku życia, produkt Gadovist 1,0 należy stosować u tych pacjentów tylko po starannym rozważeniu, w dawce nie większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. W trakcie badania nie wolno zastosować więcej niż jednej dawki. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięć produktu Gadovist 1,0 nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)
Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie podawać gadobutrolu dokanałowo. Po podaniu dokanałowym notowano przypadki poważnych, zagrażających życiu i zakończonych zgonem reakcji, głównie neurologicznych (np. śpiączka, encefalopatia, drgawki).

Wstrzykiwanie produktu Gadovist 1,0 do żył o małym świetle niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak zaczerwienienie i obrzęk.

Podczas stosowania produktu leczniczego Gadovist 1,0 obowiązują również standardowe wymagania dotyczące bezpieczeństwa prowadzenia badań metodą rezonansu magnetycznego, zwłaszcza dotyczące wykluczenia materiałów ferromagnetycznych.

- Nadwrażliwość lub inne reakcje idiosynkratyczne

Tak jak w przypadku innych środków kontrastowych, stosowanie produktu leczniczego Gadovist 1,0 może być związane z reakcjami anafilaktoidalnymi/nadwrażliwości lub innymi reakcjami idiosynkratycznymi (np. zespół ostrej niewydolności oddechowej/obrzęk płuc jako reakcja nadwrażliwości lub o innym podłożu), charakteryzującymi się objawami ze strony układu krążenia, oddechowego lub objawami skórnymi, do ciężkich reakcji, w tym wstrząsu. Ogólnie, pacjenci z chorobami układu krążenia są bardziej podatni na wystąpienie poważnych objawów, nawet zgonu w wyniku ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości może się zwiększyć w przypadku:
- występujących w przeszłości reakcji na środki kontrastowe,
- astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- chorób alergicznych w wywiadzie.

U pacjentów ze skłonnością do alergii decyzja o zastosowaniu produktu Gadovist 1,0 musi zostać podjęta po szczególnie uważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.
Większość reakcji występuje w ciągu pół godziny od podania produktu. Dlatego zalecane jest obserwowanie pacjenta po wykonaniu badania.
Konieczne jest zapewnienie dostępu do produktów leczniczych stosowanych w leczeniu nadwrażliwości lub innych reakcji idiosynkrazji, a także przygotowanie do podjęcia natychmiastowych działań doraźnych, w tym odpowiedniej aparatury (patrz punkt 4.2).
Rzadko obserwowano reakcje opóźnione (po upływie godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.8).

- Zaburzenia czynności nerek

Przed podaniem produktu Gadovist 1,0 zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. nephrogenic systemic fibrosis – NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek (GFR< 30 ml/min/1,73 m^2). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest duże. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu Gadovist 1,0, ten produkt można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołooperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i nie można jej uzyskać w badaniu metodą MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym.

Hemodializa zaraz po podaniu produktu Gadovist 1,0 może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

- Noworodki i niemowlęta

Ze względu na niedojrzałą funkcję nerek u noworodków do 4 tygodnia życia oraz u niemowląt do 1. roku życia, produkt Gadovist 1,0 należy stosować u tych pacjentów tylko po starannym rozważeniu.

- Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadobutrolu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek.

- Napady drgawkowe

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

- Substancje pomocnicze

Ten produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę (obliczonej na podstawie średniej ilości podawanej osobie o masie ciała 70 kg), to znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane dotyczące stosowania środków kontrastujących zawierających związki gadolinu, w tym gadobutrol u kobiet w ciąży są ograniczone. Gadolin może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy narażenie na gadolin wiąże się z niepożądanym działaniem na płód. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu Gadovist 1,0 nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobutrolu.

Karmienie piersią
Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie należy spodziewać się wpływu na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu Gadovist 1,0.

Płodność
Badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Gadovist 1,0 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Gadovist 1,0 jest opracowany w oparciu o dane uzyskane od 6300 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących produkt Gadovist 1,0 najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥ 0,5%) są: ból głowy, nudności, zawroty głowy.

U pacjentów otrzymujących produkt Gadovist 1,0 najcięższymi działaniami niepożądanymi są: zatrzymanie akcji serca, zespół ostrej niewydolności oddechowej / obrzęk płuc i ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym zatrzymanie oddechu i wstrząs anafilaktyczny).

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje alergiczne lub inne reakcje idiosynkratyczne (od kilku godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.4).

Większość działań niepożądanych miało nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Gadovist 1,0 są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). W celu opisania określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z częstością występowania, którą pogrupowano według konwencji: często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000). Działania niepożądane zaobserwowane jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla których częstość występowania nie mogła być określona, zostały przedstawione w kolumnie zatytułowanej „Częstość nieznana".

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów, którym podano produkt Gadovist 1,0

Klasyfikacja układów i narządów	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, reakcja rzekomoanafilaktyczna[*] [#] (np. wstrząs rzekomoanafilaktyczny[§], zapaść naczyniowa[§], zatrzymanie oddechu[§], skurcz oskrzeli[§], sinica[§], obrzęk jamy ustnej i gardła[§], obrzęk krtani[§], niedociśnienie, wzrost ciśnienia krwi[§], ból w klatce piersiowej[§], pokrzywka, obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy[§], zapalenie spojówek[§], obrzęk powiek, uderzenie gorąca, nadmierne pocenie		

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		się[§], kaszel[§], kichanie[§], uczucie pieczenia[§], bladość[§])		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje	utrata świadomości[*], drgawki, omamy węchowe	
Zaburzenia serca			tachykardia, kołatanie serca	zatrzymanie akcji serca[*]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność[*]		zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*)[*1], obrzęk płuc[*1]
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty	suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		rumień, świąd (w tym świąd uogólniony), wysypka (w tym wysypka uogólniona, plamkowa, grudkowa, wysypka ze świądem)		nerkopochodne zwłóknienie układowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		reakcja w miejscu wstrzyknięcia[0], uczucie gorąca	złe samopoczucie, uczucie zimna	

[1] Tego typu działania niepożądane zgłaszano zarówno jako reakcja nadwrażliwości lub o innym podłożu.
[*]Zgłaszano przypadki zagrożenia życia i (lub) przypadki zgonów.
[#] Żadne z poszczególnych działań niepożądanych wymienionych przy nadwrażliwości lub reakcji rzekomoanafilaktycznej, zgłoszonych w trakcie badań klinicznych nie osiągnęło częstości występowania większej niż „rzadko" (z wyjątkiem pokrzywki).
[§]Nadwrażliwość, reakcje rzekomoanafilaktyczne obserwowano jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana).
[0]Do reakcji w miejscu wstrzyknięcia (różne rodzaje) należy zaliczyć: wynaczynienia w miejscu wstrzyknięcia, pieczenie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna w miejscu wstrzyknięcia, uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia, rumień lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia.

Alergicy są częściej narażeni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości niż inni pacjenci (patrz punkt 4.4)

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania produktu Gadovist 1,0 (patrz punkt 4.4).

Po podaniu produktu Gadovist 1,0 obserwowano wahania parametrów czynności nerek, w tym wzrost stężenia kreatyniny w surowicy.

Dzieci i młodzież

W oparciu o dwa badania fazy I/III pojedynczej dawki u 138 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat i u 44 pacjentów w wieku od 0 do 2 lat (patrz punkt 5.1) częstość, typ i ciężkość działań niepożądanych u dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków donoszonych), jest porównywalna do profilu działań niepożądanych występujących u dorosłych. Potwierdzono to w badaniu fazy IV, z udziałem ponad 1100 pacjentów pediatrycznych oraz na podstawie danych z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Maksymalna pojedyncza dawka dzienna gadobutrolu, wynosi 1,5 mmol gadobutrolu/kg mc.
Dotychczas nie zgłaszano objawów intoksykacji wynikających z przedawkowania produktu w trakcie stosowania klinicznego.

W przypadku nieumyślnego przedawkowania, w ramach środków ostrożności zaleca się monitorowanie czynności układu krążenia (w tym EKG) i kontrolę czynności nerek.

W przypadku przedawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek, produkt Gadovist 1,0 można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Po 3 sesjach hemodializ około 98% produktu jest wydalane z organizmu. Jednak brak dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki kontrastowe, kod ATC: V 08 CA 09

Mechanizm działania

Gadovist 1,0 jest produktem leczniczym (środkiem kontrastowym) o właściwościach paramagnetycznych, służącym do stosowania w badaniach obrazowych z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego.
Działanie kontrastowe zapewniane jest przez gadobutrol – obojętny (niejonowy) kompleks składający się z gadolinu (III) oraz makrocyklicznego ligandu kwasu dihydroksy-hydroksymetylopropylotetraazacyklododekanotrójoctowego (butrolu).
Podczas wykonywania sekwencji T_1-zależnych z zastosowaniem protonowego rezonansu magnetycznego, wywołane przez jon gadolinu skrócenie czasu relaksacji spinowo-sieciowej (typu spin-siatka) wzbudzonych jąder atomowych prowadzi do zwiększenia intensywności sygnału, a co za

tym idzie, do wzmocnienia kontrastu obrazu określonych tkanek. Z drugiej strony, w obrazach T_2*-zależnych, indukcja niehomogeniczności lokalnych pól magnetycznych przez wysoki moment magnetyczny gadolinu w dużych stężeniach (po podaniu dawki w bolusie), prowadzi do spadku intensywności sygnału.

Działanie farmakodynamiczne

Relaksacyjność gadobutrolu oznaczona *in vitro* w ludzkiej krwi/osoczu w warunkach fizjologicznych dla klinicznie istotnych wartości natężenia pola magnetycznego (1,5 i 3,0 T) zawiera się w przedziale od 3,47 do 4,97 l/mmol/s.

W dawkach klinicznych istotnie wyrażona relaksacyjność gadobutrolu prowadzi do skrócenia czasów relaksacji protonów w wodzie obecnej w tkankach.

Trwałość kompleksu gadobutrolu była zbadana *in vitro* w warunkach fizjologicznych (w ludzkiej surowicy natywnej dla pH 7,4 i temperatury 37°C) przez okres 15 dni. Ilość jonów gadolinu uwalnianych z gadobutrolu pozostawała poniżej granicy oznaczalności wynoszącej 0,1 mol% całkowitej ilości gadolinu, co wskazuje na wysoką trwałość kompleksu w badanych warunkach.

Makrocykliczny ligand tworzy stabilny kompleks z jonem gadolinu wykazującym właściwości paramagnetyczne, zapewniając wyjątkowo wysoką stabilność *in vivo* oraz *in vitro* (termodynamiczna stała stabilności: log K = 21–22). Gadobutrol jest bardzo łatwo rozpuszczalny w wodzie, jest związkiem wykazującym wyjątkowo wysoką hydrofilność, ze współczynnikiem rozdziału pomiędzy n-butanol, a bufor o pH 7,6 wynoszącym około 0,006. Substancja ta nie wykazuje żadnych hamujących interakcji z enzymami.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniu zaplanowanym jako porównanie wewnątrzosobnicze w układzie naprzemiennym Gadovist porównywano z solą megluminową kwasu gadoterowego (oba produkty w dawce 0,1 mmol/kg) w celu wizualizacji wykontrastowanych zmian nowotworowych w mózgu u 132 pacjentów.
Głównym punktem końcowym skuteczności była ogólna preferencja produktu Gadovist lub soli megluminowej kwasu gadoterowego na podstawie mediany odczytu w próbie zaślepionej dla osoby oceniającej. Przewagę produktu Gadovist wykazano na podstawie wartości *p* wynoszącej 0,0004. Przewagę produktu Gadovist stwierdzono w przypadku 42 pacjentów (32%) w porównaniu z ogólną wyższością soli megluminowej kwasu gadoterowego u 16 pacjentów (12%). U 74 pacjentów (56%) nie stwierdzono przewagi żadnego z dwóch podanych środków kontrastowych.
W przypadku zmiennych drugorzędowych stwierdzono, że stosunek sygnału zmiany do sygnału tkanki mózgu był statystycznie istotnie wyższy dla produktu Gadovist (p<0,0003). Wartość procentowa wzmocnienia była wyższa dla produktu Gadovist w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego, przy czym zaobserwowano statystycznie istotną różnicę względem osoby oceniającej w zaślepionej próbie (p<0,0003).
W przypadku oceny stosunku kontrastu do szumu stwierdzono wyższą wartość średnią dla produktu Gadovist (129) w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego (98). Różnica nie była istotna statystycznie.

W badaniu zaprojektowanym jako porównanie wewnątrzosobnicze w układzie naprzemiennym, porównywano skuteczność gadobutrolu w zmniejszonej dawce 0,075 mmol/kg mc. ze skutecznością soli megluminowej kwasu gadoterowego w standardowej dawce 0,1 mmol/kg mc. w badaniach obrazowych OUN metodą MRI z kontrastem. Badanie porównawcze przeprowadzono u 141 pacjentów, u których w pierwszej kolejności stwierdzono zmiany w obrębie OUN ulegające wzmocnieniu w badaniu obrazowym metodą MRI z zastosowaniem soli megluminowej kwasu gadoterowego. Zmienne pierwszorzędowe obejmowały wzmocnienie kontrastowe zmiany, morfologię zmiany oraz widoczność granicy zmiany. Obrazy były analizowane w zaślepionej próbie przez trzy niezależne osoby oceniające. Dla wszystkich trzech zmiennych pierwszorzędowych wykazano nie mniejszą skuteczność gadobutrolu niż soli megluminowej kwasu gadoterowego pod względem stopnia

poprawy obrazowania analizowanych zmiennych w porównaniu do obrazowania bez wzmocnienia kontrastowego (co najmniej 80% zachowanego efektu) na podstawie średniej oceny zmiennych dokonanej przez osoby oceniające. Średnia liczba wykrytych zmian po zastosowaniu gadobutrolu (2,14) i soli megluminowej kwasu gadoterowego (2,06) była podobna.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono dwa badania fazy I/III z pojedynczą dawką kontrastu u 138 pacjentów z planowym badaniem metodą rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego, wątroby i nerek ze wzmocnieniem kontrastowym lub angiografii rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym oraz u 44 pacjentów w wieku 0 do 2 lat (w tym noworodków donoszonych) z planowym badaniem metodą rezonansu magnetycznego ze wzmocnieniem kontrastowym dowolnej części ciała. Wykazano skuteczność diagnostyczną i zwiększenie pewności diagnostycznej dla wszystkich parametrów ocenianych w badaniach oraz nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami pediatrycznymi w porównaniu z dorosłymi. Gadovist 1.0 był dobrze tolerowany w badaniach i wykazywał taki sam profil bezpieczeństwa gadobutrolu jak u dorosłych.

Bezpieczeństwo kliniczne:

Rodzaj i częstość występowania działań niepożądanych po podaniu produktu Gadovist w różnych wskazaniach były przedmiotem rozległego, międzynarodowego, prospektywnego, nieinterwencyjnego badania klinicznego (GARDIAN). Populacja oceny bezpieczeństwa obejmowała 23 708 pacjentów we wszystkich grupach wiekowych, w tym dzieci (n = 1142; 4,8%) oraz osoby w podeszłym wieku (n = 4330; 18,3% w wieku od 65 do <80 lat i n = 526; 2,2% w wieku ≥ 80 lat). Mediana wieku wynosiła 51,9 roku.
Dwustu dwóch pacjentów (0,9%) zgłosiło łącznie 251 zdarzeń niepożądanych (AE), a 170 (0,7%) zgłosiło 215 przypadków klasyfikowanych jako niepożądane działanie leku (ADR), większość (97,7%) o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.
Najczęściej zgłaszanymi niepożądanymi działaniami leku były nudności (0,3%), wymioty (0,1%) i zawroty głowy (0,1%). Częstość występowania niepożądanych działań leku wynosiła 0,9% u kobiet i 0,6% u mężczyzn. Nie było różnic w częstości występowania niepożądanych działań leku w zależności od dawki gadobutrolu. U czterech ze 170 pacjentów zgłaszających niepożądane działania leku (0,02%) wystąpiły poważne działania niepożądane, w tym jeden wstrząs anafilaktyczny ze skutkiem śmiertelnym.
W odniesieniu do dzieci zgłoszono wystąpienie zdarzeń niepożądanych u 8 pacjentów na 1142 (0,7%). W przypadku sześciorga dzieci zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano jako niepożądane działanie leku (0,5%).

Zaburzenia czynności nerek:

W prospektywnym badaniu farmakoepidemiologicznym (GRIP) mającym na celu ocenę potencjalnego ryzyka rozwoju nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek 908 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia otrzymywało Gadovist w standardowej dawce zarejestrowanej we wskazaniu CE-MRI.
Wszyscy pacjenci, w tym 234 pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2), którzy nie otrzymywali innych środków kontrastowych opartych na gadolinie, byli monitorowani przez okres dwóch lat pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych NSF. U żadnego z pacjentów włączonych do badania nie rozwinęło się NSF.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje ogólne

Gadobutrol zachowuje się w organizmie tak, jak każdy inny, wysoce hydrofilny, biologicznie obojętny związek wydalany za pośrednictwem nerek (np. mannitol lub inulina).

Wchłanianie i dystrybucja

Gadobutrol ulega szybkiej dystrybucji w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych. Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Po podaniu dawki równej 0,1 mmol gadobutrolu/kg masy ciała, średnie stężenie wynoszące 0,59 mmol gadobutrolu/l osocza zmierzono po upływie 2 minut od chwili wykonania wstrzyknięcia, a stężenie 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza w 60 minut po wstrzyknięciu.

Badania na zwierzętach:
W badaniach na królikach stwierdzono, że przenikanie przez łożysko jest nieznaczne: 0,01% podanej dawki wykrywano u płodów.
U szczurów w okresie laktacji, mniej niż 0,1% całkowitej podanej dawki przenikało do mleka.
W badaniach na szczurach stwierdzono, że wchłanianie po podaniu doustnym było bardzo małe, i wynosiło około 5%, w oparciu o część dawki wydalaną z moczem.
Nie obserwowano krążenia wątrobowo-jelitowego.

Metabolizm

Gadobutrol nie jest związkiem metabolizowanym.

Eliminacja

Gadobutrol ulega usunięciu z osocza wykazując okres półtrwania równy 1,81 godziny (zakres: 1,33 – 2,13 godziny).
Gadobutrol jest wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. Wydalanie drogą inną niż przez nerki jest pomijalnie małe. Klirens nerkowy gadobutrolu wynosi 1,1 do 1,7 ml/min/kg u osób zdrowych, jest więc porównywalny do klirensu nerkowego inuliny, co podkreśla fakt, że gadobutrol jest usuwany w wyniku filtracji kłębuszkowej. Ponad 50 % podanej dawki ulega wydaleniu z moczem w czasie dwóch godzin po podaniu dożylnym. Gadobutrol ulega całkowitemu usunięciu z organizmu w czasie 24 godzin. Mniej niż 0,1% ulega wydalaniu z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Parametry farmakokinetyczne gadobutrolu u ludzi są odpowiednio proporcjonalne do dawki (np. C_{max}, AUC) lub są niezależne od dawki (np. Vss, $t_{1/2}$).

Charakterystyka w określonych populacjach pacjentów

- Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka gadobutrolu w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 lat i u dorosłych jest podobna (patrz punkt 4.2). Zostało to przedstawione w dwóch badaniach fazy I i III z pojedynczą dawką kontrastu u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 18 lat. Parametry farmakokinetyczne oceniono u 130 pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 18 lat i u 43 pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 2 lat (w tym u noworodków donoszonych).
Wykazano, że profil farmakokinetyczny (PK) gadobutrolu u dzieci w każdym wieku jest podobny do profilu u dorosłych, skutkując podobną wartością pola powierzchni pod krzywą (AUC), klirensem osoczowym znormalizowanym do masy ciała i objętością dystrybucji jak również okresem półtrwania i szybkością wydalania.
Około 99% (mediana) dawki zostało wydalone z moczem w ciągu 6 godzin (te dane pochodzą z grupy wiekowej od 2 do 18 lat).

- Osoby starsze (w wieku 65 lat i powyżej)

Ze względu na zmiany fizjologiczne w czynności nerek zachodzące z wiekiem, u starszych ochotników (w wieku 65 lat i starszych) ekspozycja ustrojowa zwiększyła się o około 33%

(mężczyźni) i 54% (kobiety), a czas półtrwania o około 33% (mężczyźni) i 58% (kobiety). Klirens osoczowy ulegał zmniejszeniu odpowiednio o około 25% (mężczyźni) i 35% (kobiety). U wszystkich ochotników całość podanej dawki została wydalona z moczem w okresie 24 godzin i nie stwierdzono różnicy, w tym zakresie pomiędzy ochotnikami starszymi i młodszymi.

- Dzieci

Właściwości farmakokinetyczne gadobutrolu u dzieci w wieku od 2 do 17 lat oraz u osób dorosłych są porównywalne (patrz punkt 4.2).

- Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania gadobutrolu w surowicy ulega wydłużeniu, ze względu na ograniczone przesączanie kłębuszkowe.
Średni okres półtrwania ulega wydłużeniu do 5,8 godziny u osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek (80>CL_{CR}>30 ml/min) oraz dalszemu wydłużeniu do 17,6 godzin u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR}<30 ml/min).
Klirens w surowicy ulega obniżeniu do 0,49 ml/min/kg u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (80>CL_{CR}>30 ml/min) oraz do 0,16 ml/min/kg u niepoddawanych dializie osób z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR}<30 ml/min).
U osób z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek obserwowano całkowite wydalenie podanej dawki substancji z moczem w okresie 72 godzin. W przypadku pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, około 80% podanej dawki było wydalane z moczem w okresie 5 dni (patrz także punkty 4.2 i 4.4).
W przypadku znacznego ograniczenia czynności nerek można rozważyć wykonanie hemodializy.
U pacjentów wymagających dializy, gadobutrol był niemal całkowicie usuwany z surowicy po trzecim zabiegu dializy.
CL_{CR} oznacza klirens kreatyniny (creatinine clearance).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności, genotoksyczności, możliwości uczulenia kontaktowego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

- Toksyczność reprodukcyjna

Dawkowanie wielokrotne w badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego u szczurów i królików oraz zwiększenie śmiertelności zarodków u szczurów, królików i małp tylko po dawkach będących u ludzi 8 do 16 razy (w oparciu o powierzchnię ciała) lub 25 do 50 razy (w oparciu o masę ciała) powyżej dawki diagnostycznej. Nie wiadomo, czy działania te mogą występować również po podaniu pojedynczym. Badania toksyczności, u szczurzych noworodków i u młodych szczurów, z dawką pojedynczą i wielokrotną nie wykazały szczególnego zagrożenia stosowania u dzieci w każdym wieku, w tym noworodków donoszonych i niemowląt.

Gadovist 1,0 nie wykazuje działania toksycznego na płód podczas podawania w okresie organogenezy w dawkach dwukrotnie (szczury i małpy) oraz pięciokrotnie (króliki) przekraczających zalecaną pojedynczą dawkę dla człowieka, w przeliczeniu na powierzchnię ciała, lub w dawce sześciokrotnie (małpy) lub 15-krotnie (szczury i króliki) przekraczających zalecaną pojedynczą dawkę dla człowieka w przeliczeniu na masę ciała.
Gadovist 1,0 nie wykazuje działania teratogennego u szczurów, królików i małp, nawet w przypadku podawania kilku dawek w okresie organogenezy, w maksymalnej badanej dawce przekraczającej od 8 do 32 razy (w przeliczeniu na powierzchnię ciała) lub od 25 do 100 razy (w przeliczeniu na masę ciała) dawkę diagnostyczną stosowaną u ludzi.

- Działanie genotoksyczne

Badania dotyczące działania genotoksycznego (testy dotyczące występowania mutacji genowych, chromosomalnych i genomowych) nie wykazały mutagenności produktu Gadovist 1,0 *in vivo* i *in vitro*.
Nie wykonywano badań dotyczących oddziaływania rakotwórczego produktu Gadovist 1,0. Badania takie uznano za zbędne, ponieważ Gadovist 1,0 nie wykazuje właściwości genotoksycznych ani działania toksycznego na szybko rosnące tkanki.

- Tolerancja miejscowa i możliwość uczulenia kontaktowego

Badania eksperymentalne nad tolerancją miejscową na produkt Gadovist 1,0 po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dożylnym oraz pojedynczym podaniu dotętniczym nie wskazały na występowanie niepożądanych działań miejscowych.
Eksperymentalne badania tolerancji miejscowej po pojedynczym podaniu pozanaczyniowym, podskórnym, a także domięśniowym wskazały na możliwe występowanie niewielkich miejscowych reakcji nietolerancji w miejscu podania, po nieumyślnym podaniu pozanaczyniowym.
Wyniki badań nad kontaktowym działaniem uczulającym nie wskazują na działanie uczulające produktu Gadovist 1,0.

- Bezpieczeństwo farmakologiczne

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa w odniesieniu do układu krążenia obserwowano przemijający wzrost ciśnienia krwi oraz kurczliwości mięśnia sercowego, zależne od podanej dawki. Działań takich nie obserwowano u ludzi.

Badania środowiskowe wykazały, że trwałość i mobilność środków kontrastowych opartych na gadolinie (ang. *gadolinium based contrast agent* - GBCA) wskazują na możliwość dystrybucji w słupie wody i w wodzie gruntowej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kalkobutrol sodowy
Trometamol
Kwas solny 3,6 %
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Termin ważności po pierwszym otwarciu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 20–25°C.

Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast po otwarciu, z mikrobiologicznego punktu widzenia za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, a czas ten nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 20–25°C.

Podanie dawki pojedynczej (fiolki 2 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml):
Każdy roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany podczas jednego badania należy wyrzucić.

Podanie dawki pojedynczej lub u wielu pacjentów (fiolki 30 ml lub butelki 65 ml):
W przypadku podania dawki pojedynczej, każdy roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany podczas jednego badania należy wyrzucić.

W przypadku podania u wielu pacjentów każdy pozostały roztwór do wstrzykiwań niewykorzystany w ciągu jednego, ciągłego 24-godzinnego okresu po pierwszym otwarciu należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30ºC.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki:
Fiolka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy lub bromobutylowy) zabezpieczona aluminiowym wieczkiem z zatyczką zawierająca po 2 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 3 sztuki.
Fiolka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy lub bromobutylowy) zabezpieczona aluminiowym wieczkiem z zatyczką zawierająca po 7,5 ml (w 10 ml fiolce); 15 ml i 30 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.
Fiolka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy lub bromobutylowy) zabezpieczona aluminiowym wieczkiem z zatyczką zawierająca po 10 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 10 sztuk.

Butelka
Butelka (szkło typu II) z korkiem (elastomer chlorobutylowy lub bromobutylowy) zabezpieczona aluminiowym wieczkiem z zatyczką zawierająca 65 ml środka kontrastowego (w 100 ml butelce) w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.

Ampułkostrzykawki szklane:
Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy) i zatyczką końcówki(elastomer chlorobutylowy) po 5, 7,5, 10 ml (w 10 ml strzykawce), w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy) i zatyczką końcówki (elastomer chlorobutylowy) po 15 ml (w 17 ml strzykawce), w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.
Ampułkostrzykawka (szkło typu I) z korkiem (elastomer chlorobutylowy) i zatyczką końcówki (elastomer chlorobutylowy) po 20 ml (w 20 ml strzykawce), w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Ampułkostrzykawki plastikowe:
Ampułkostrzykawka (polimer cykloolefinowy) z korkiem (bromobutylowy silikonowany) i zatyczką końcówki (elastomer termoplastyczny) po 5, 7,5, 10 ml (w 10 ml strzykawce), w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Ampułkostrzykawka (polimer cykloolefinowy) z korkiem (bromobutylowy silikonowany) i zatyczką końcówki (elastomer termoplastyczny) po 15, 20 ml (w 20 ml strzykawce), w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Wkład:
Wkład do strzykawki automatycznej (65 ml) po 15, 20 i 30 ml środka kontrastowego w opakowaniach po 1 i 5 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja użycia:

Ten produkt leczniczy jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Przed użyciem należy go obejrzeć.

Produkt Gadovist 1,0 nie należy stosować w przypadku znacznego przebarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia pojemnika.

Do stosowania wyłącznie w pojedynczej dawce: fiolki 2 ml, 7,5 ml, 10 ml i 15 ml.

Do stosowania w pojedynczej dawce lub u wielu pacjentów: fiolki 30 ml i butelki 65 ml.
W przypadku stosowania u wielu pacjentów produkt leczniczy Gadovist 1,0 musi być podawany przy pomocy automatycznego wstrzykiwacza, który został zatwierdzony do stosowania u wielu pacjentów.

Środek kontrastowy należy podawać z zachowaniem zasad aseptyki.

Nigdy nie należy przekłuwać gumowego korka więcej niż jeden raz.

Produkt leczniczy Gadovist 1,0 należy pobierać do strzykawki lub automatycznego wstrzykiwacza wyłącznie bezpośrednio przed użyciem.

Datę i godzinę przekłucia korka należy odnotować na etykiecie fiolki/butelki w przeznaczonym do tego miejscu.

Stosowany automatyczny wstrzykiwacz musi być zatwierdzony do stosowania u jednego lub wielu pacjentów. Producent urządzenia musi wykazać przydatność automatycznego wstrzykiwacza i jego jednorazowych komponentów do zamierzonego zastosowania. Należy również ściśle przestrzegać wszelkich dodatkowych instrukcji producenta danego sprzętu. W przypadku stosowania u wielu pacjentów elementy jednorazowego użytku muszą być wymieniane między kolejnymi pacjentami.

Środek kontrastowy niewykorzystany podczas jednego badania (użycie w dawce pojedynczej) lub niewykorzystany w ciągu jednego, ciągłego 24-godzinnego okresu po pierwszym otwarciu (użycie u wielu pacjentów) należy wyrzucić (patrz punkt 6.3).

Etykiety identyfikacyjne z fiolek lub butelek należy wkleić do karty pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji użytego środka kontrastowego zawierającego gadolin. Należy również zarejestrować zastosowaną dawkę. Jeśli używana jest elektroniczna karta pacjenta, należy zarejestrować nazwę produktu leczniczego, numer serii i dawkę.

Fiolki
Produkt Gadovist 1,0 należy pobierać do strzykawki bezpośrednio przed użyciem.
Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.
Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Ampułkostrzykawki

Ampułkostrzykawkę należy wyjmować z opakowania bezpośrednio przed użyciem.
Należy usunąć zatyczkę końcówki z ampułkostrzykawki bezpośrednio przed użyciem.
Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Butelki
Butelka 100 ml zawiera 65 ml roztworu.
W przypadku stosowania u wielu pacjentów produkt Gadovist 1,0 należy podawać za pomocą automatycznego wstrzykiwacza zatwierdzonego do użytku u wielu pacjentów. Instrukcja obsługi urządzenia powinna zostać dostarczona przez producenta.

Wkłady do strzykawek automatycznych
Produkt leczniczy powinien być podawany przez wyspecjalizowany personel medyczny z zastosowaniem odpowiednich procedur i urządzeń.
Należy zachować jałowość podczas wszystkich wstrzyknięć produktu.
Wytwórca powinien dostarczyć instrukcję obsługi urządzenia.
Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Usuwanie
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8991

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.09.2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.09.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO