

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

1 fiolka 7,5 ml zawiera 4535,4 mg gadobutrolu.

1 fiolka 15 ml zawiera 9070,8 mg gadobutrolu.

1 fiolka 30 ml zawiera 18141,6 mg gadobutrolu.

1 butelka 65 ml zawiera 39306,8 mg gadobutrolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 ml zawiera 0,00056 mmol (co odpowiada 0,013 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

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<sub>2</sub>O

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt Gadograf 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) wątroby lub nerek u pacjentów z uzasadnionym podejrzeniem lub potwierdzeniem wystąpienia zmian ogniskowych, w celu sklasyfikowania tych zmian jako łagodne lub złośliwe;
- wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego (ang. *contrast enhancement in magnetic resonance angiography* – CE-MRA).

Gadograf może zostać również użyty jako wzmocnienie kontrastowe w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) całego ciała. Ułatwia zobrazowanie zaburzeń w strukturze lub zmian ogniskowych i pomaga w różnicowaniu tkanki zdrowej i patologicznie zmienionej.

Gadograf należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) bez wzmocnienia kontrastowego.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

**Gadograf powinien być podawany przez fachowych pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w wykonywaniu badań metodą rezonansu magnetycznego (MRI).**

### Sposób podawania

Produkt jest przeznaczony tylko do wstrzykiwań dożylnych.

Wymaganą dawkę należy podawać w pojedynczym 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).

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 Gadograf 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.

Wewnątrznaczyniowe podanie środków kontrastowych powinno być przeprowadzane, o ile to możliwe, u pacjenta w pozycji leżącej. 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:

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego podania.

Przed użyciem produkt leczniczy należy poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego przebarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia pojemnika. Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Gadograf należy pobierać z fiolki do strzykawki bezpośrednio przed użyciem.

Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.

Jeśli produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przy pomocy automatycznego dozownika, producent wyrobu medycznego musi wykazać, że jest on odpowiedni do zamierzonego zastosowania. Wszelkie dodatkowe instrukcje dostarczone przez producenta tego urządzenia muszą być również ściśle przestrzegane.

### Dawkowanie

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*

#### Badanie OUN:

Zalecana dawka dla dorosłych to 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 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 Gadograf 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 Gadograf.

#### Badanie angiograficzne:

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

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

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### **Zaburzenia czynności nerek**

Gadograf można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. *glomerular filtration rate* – GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym 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 Gadograf 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 podawania wielokrotnych, wstrzyknięć produktu Gadograf 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 Gadograf na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 4.1).

##### **Noworodki w wieku do 4 tygodni oraz niemowlęta do 1 roku**

Ze względu na niedojrzałą czynność nerek, u noworodków w wieku do 4 tygodni oraz u niemowląt do 1 roku Gadograf należy stosować tylko po starannym rozważeniu, w dawce nie większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. W trakcie badania nie wolno zastosować więcej niż jedną dawkę. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięć produktu Gadograf nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

##### **Osoby w podeszłym 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**

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

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

#### Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku innych środków kontrastowych, stosowanie produktu leczniczego Gadograf może być związane z reakcjami rzekomoanafilaktycznymi, nadwrażliwości lub idiosynkrazji, charakteryzującymi się objawami ze strony układu krążenia, oddechowego lub objawami skórными, 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 Gadograf 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.

Należy zapewnić dostęp do produktów leczniczych stosowanych przy wystąpieniu reakcji nadwrażliwości i 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 Gadograf zalecane jest przebadanie wszystkich pacjentów w zakresie zaburzeń czynności nerek poprzez wykonanie testów laboratoryjnych.**

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 ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). 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 Gadograf, ten produkt można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołooperyacyjnym 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 Gadograf może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak jest 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 czynność nerek, u noworodków w wieku do 4 tygodni oraz u niemowląt do 1 roku, Gadograf należy stosować 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 (obliczoną 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

Brak danych dotyczących stosowania gadobutrolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu Gadograf 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 kobiecego (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie należy spodziewać się wpływu na niemowlę ze względu na małą ilość przenikającą do mleka 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 Gadograf.

#### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały negatywnego wpływu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie dotyczy.

### **4.8 Działania niepożądane**

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Gadograf został 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 Gadograf najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 0,5\%$ ) są: ból głowy, nudności, zawroty głowy.

U pacjentów otrzymujących produkt Gadograf najcięższymi działaniami niepożądanymi są: zatrzymanie akcji serca i ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne (w tym zatrzymanie oddechu i wstrząs anafilaktyczny).

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

Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego.

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Gadograf są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów (MedDRA). W celu opisanie 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 określoną następująco: często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $<1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  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 Gadograf**

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                             |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                       | Często    | Niezbyt często                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rzadko                                      | Częstość nieznana                  |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |           | Nadwrażliwość / reakcja rzekomoanafilaktyczna* <sup>#</sup> (np. wstrząs rzekomoanafilaktyczny <sup>§*</sup> , zapaść naczyniowa <sup>§*</sup> , zatrzymanie oddechu <sup>§*</sup> , obrzęk płuc <sup>§*</sup> , skurcz oskrzeli <sup>§</sup> , sinica <sup>§</sup> , obrzęk jamy ustnej i gardła <sup>§*</sup> , obrzęk krtani <sup>§</sup> , niedociśnienie*, wzrost ciśnienia krwi <sup>§</sup> , ból w klatce piersiowej <sup>§</sup> , pokrzywka, obrzęk twarzy, obrzęk naczyńioruchowy <sup>§</sup> , zapalenie spojówek <sup>§</sup> , obrzęk powiek, uderzenie gorąca, nadmierne pocenie się <sup>§</sup> , kaszel <sup>§</sup> , kichanie <sup>§</sup> , uczucie pieczenia <sup>§</sup> , bladość <sup>§</sup> ) |                                             |                                    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    | ból głowy | zawroty głowy, zaburzenia smaku, parestezje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | utrata świadomości*, drgawki, omamy węchowe |                                    |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | tachykardia, kołatanie serca                | zatrzymanie akcji serca*           |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |           | duszność*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                             |                                    |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | nudności  | wymioty                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | suchość w jamie ustnej                      |                                    |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |           | rumień, świąd (w tym świąd uogólniony), wysypka (w tym wysypka uogólniona, plamkowa, grudkowa, wysypka ze świądem)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                             | nerkopochodne zwłóknienie układowe |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>                    |           | reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>0</sup> , uczucie gorąca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | złe samopoczucie, uczucie zimna             |                                    |

\*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).

<sup>0</sup> 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, krwaki w miejscu wstrzyknięcia.

Alergicy są częściej narażeni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości niż inni pacjenci.

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania produktu Gadograf (patrz punkt 4.4).

Po podaniu produktu Gadograf 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 w wieku dziecięcym 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 stosowana u ludzi 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 Gadograf można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy. Po 3 sesjach hemodializy około 98% produktu jest usunięte 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

Działanie kontrastowe zapewniane jest przez gadobutrol – niejonowy kompleks składający się z gadolinu(III) oraz makrocyclicznego ligandu kwasu dihydroksy-hydroksymetylopropylotetraazacyklododekanotrioctowego (butrolu).

### 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.

### Skuteczność kliniczna

W podstawowym badaniu III fazy, przeprowadzonym u osób z chorobą wątroby, średnia czułość w przypadku łącznej oceny badań MRI przed i po podaniu środka kontrastowego u pacjentów, którym podano produkt Gadograf, wynosiła 79%, natomiast swoistość wykrywania zmian chorobowych oraz klasyfikacji podejrzeń złośliwych zmian chorobowych wątroby – 81% (analiza przypadków).

W podstawowym badaniu III fazy, przeprowadzonym u osób z chorobą nerek, średnia czułość klasyfikacji złośliwych i łagodnych zmian chorobowych nerek wynosiła 91% (analiza przypadków) oraz 85% (analiza zmian). Średnia swoistość wynosiła, odpowiednio, 52% w przypadku analizy opartej na pacjencie i 82% w przypadku analizy opartej na zmianach chorobowych.

Zwiększenie czułości w przypadku porównania badania MRI przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań MRI przed i po podaniu środka kontrastowego u chorych, którym podawano Gadograf wynosiło 33% w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków) i 18% w badaniu osób z chorobą nerek (analiza przypadków i analiza zmian). Zwiększenie swoistości w przypadku porównania badania MRI przed podaniem środka kontrastowego z łączną oceną badań MRI przed i po podaniu środka kontrastowego wynosiło 9% w badaniu osób z chorobą wątroby (analiza przypadków), natomiast w grupie osób z chorobą nerek nie obserwowano zwiększenia swoistości (analiza przypadków i analiza zmian).

Wszystkie wyniki są wynikami średnimi uzyskanymi z badań, w których osoby oceniające badanie MRI nie miały dostępu do danych pacjentów ani szczegółów badania (ang. *blinded reader studies*).

W badaniu zaplanowanym jako porównanie wewnątrzsobnicze w układzie naprzemiennym Gadograf 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 Gadograf lub soli megluminowej kwasu gadoterowego na podstawie mediany odczytu w próbie zaślepionej dla osoby oceniającej. Przewagę produktu Gadograf wykazano na podstawie wartości *p* wynoszącej 0,0004. Uszczegóławiając - przewagę produktu Gadograf 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 Gadograf ( $p < 0,0003$ ). Wartość procentowa wzmocnienia była wyższa dla produktu Gadograf w porównaniu z solą megluminową kwasu gadoterowego, przy czym zaobserwowano statystycznie istotną różnicę względem osoby oceniającej w zaślepionej próbie ( $p < 0,0003$ ).

Stosunek kontrastu do szumu nie wykazał statystycznie istotnej różnicy między produktem Gadograf (129) a solą megluminową kwasu gadoterowego (98).

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 w wieku dziecięcym, 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 w wieku dziecięcym w porównaniu z dorosłymi. Gadograf 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 Gadograf 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 Gadograf 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<sup>2</sup>), 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

### Dystrybucja

Po podaniu dożylnym, gadobutrol ulega szybkiej dystrybucji w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych. Wiązanie z białkami jest pomijalnie małe. Parametry farmakokinetyczne gadobutrolu u ludzi są odpowiednio proporcjonalne do dawki. Po podaniu dawki nie większej niż 0,4 mmol gadobutrolu/kg masy ciała, jego poziom w osoczu zmniejsza się w sposób dwufazowy. Po podaniu dawki równej 0,1 mmol gadobutrolu/kg masy ciała, oznaczano średnie stężenie wynoszące 0,59 mmol gadobutrolu/l osocza po upływie 2 minut od chwili wykonania wstrzyknięcia, a stężenie 0,3 mmol gadobutrolu/l osocza 60 minut po wstrzyknięciu.

### Metabolizm

W osoczu i moczu nie wykryto żadnych metabolitów.

### Eliminacja

Ponad 50 % podanej dawki wydalą się z moczem w czasie dwóch godzin, a ponad 90% w czasie 12 godzin po podaniu, ze średnim, końcowym okresem półtrwania wynoszącym 1,8 godziny (1,3 – 2,1 godziny), co odpowiada szybkości eliminacji nerkowej. Przy dawce 0,1 mmol gadobutrolu / kg masy ciała, średnio  $100,3 \pm 2,6\%$  dawki było wydalone w ciągu 72 godzin po podaniu. Klirens nerkowy gadobutrolu wynosi 1,1 do 1,7 ml/min/kg u osób zdrowych, jest więc porównywalny do klirensu nerkowego inuliny, co wskazuje, że gadobutrol jest usuwany w wyniku filtracji kłębuszkowej. Mniej niż 0,1% ulega wydalaniu z kałem.

## 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).

Przeprowadzono dwa badania fazy I i III z pojedynczą dawką kontrastu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Parametry farmakokinetyczne oceniono u 130 pacjentów w wieku dziecięcym od 2 do 18 lat i u 43 pacjentów w wieku dziecięcym 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), klirensiem osoczym znormalizowanym do masy ciała ( $CL_{tot}$ ) i objętością dystrybucji ( $V_{ss}$ ) 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 w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Ze względu na zmiany fizjologiczne w czynności nerek zachodzące z wiekiem, u zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w 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 w podeszłym wieku i młodszymi.

### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, okres półtrwania gadobutrolu w surowicy wydłuża się 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). Średni 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 wydalone z moczem w okresie 5 dni (patrz także punkty 4.2 i 4.4).

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 bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Dawkowanie wielokrotne w badaniach toksykologicznych dotyczących reprodukcji spowodowało opóźnienie rozwoju zarodkowego u szczurów i królików oraz zwiększenie śmiertelności zarodków u szczurów, królików i małp 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 dały wyników, które by wskazywały na szczególne zagrożenie dla dzieci w każdym wieku, w tym noworodków donoszonych i niemowląt.

Radioaktywnie znakowany gadobutrol podawany dożylnie szczurom w okresie laktacji przenikał do mleka w ilości poniżej 0,1% podanej dawki.

U szczurów wchłanianie po podaniu doustnym było niewielkie i wynosiło około 5%, szacując w oparciu o część dawki wydalonej z moczem.

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.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kalkobutrol sodowy

Trometamol

Kwas solny 1N (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

### 6.3 Okres ważności

3 lata

Termin ważności po pierwszym otwarciu:

Pozostałości roztworu do wstrzykiwań niewykorzystane w trakcie jednego badania trzeba wyrzucić.

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną po pierwszym otwarciu przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być

użyty niezwłocznie. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

1 butelka (szkło typu II) z korkiem z gumy chlorobutyłowej i wieczkiem z kołnierzem z dwustronnie emaliowanego czystego aluminium zawierająca 65 ml roztworu do wstrzykiwań.

Wielkości opakowań:

Fiolki zawierające po 7,5, 15 lub 30 ml roztworu do wstrzykiwań, w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.  
Butelki zawierające 65 ml roztworu do wstrzykiwań w opakowaniach po 1 i 10 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt, który nie został użyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.  
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Zerwaną z fiolki lub butelki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeżeli stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu, numer serii oraz dawkę.

### **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**

Pozwolenie nr 25573

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2019 r.

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

08.2022

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE/ Opakowanie zewnętrzne dla fiolek 7,5 ml, 15 ml, 30 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gadograf, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań  
*Gadobutrolum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

7,5 ml roztworu zawiera 4535,4 mg gadobutrolu

15 ml roztworu zawiera 9070,8 mg gadobutrolu

30 ml roztworu zawiera 18141,6 mg gadobutrolu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kalkobutrol sodowy, trometamol, kwas solny 1N (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

10 fiolek po 7,5 ml - kod: 5908229303108

10 fiolek po 15 ml - kod: 5908229303115

10 fiolek po 30 ml - kod: 5908229303122

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie dożylnie

Tylko do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25573

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Zerwaną z fiolki/fiolek część etykiety do tego przeznaczoną należy wkleić do karty pacjenta wraz z informacją o podanej pacjentowi dawce produktu lub nazwę produktu leczniczego, numer serii i dawkę należy zarejestrować w elektronicznej karcie pacjenta.

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

Nie dotyczy.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE/ Opakowanie zewnętrzne dla butelek 65 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gadograf, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań  
*Gadobutrolum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

65 ml roztworu zawiera 39306,8 mg gadobutrolu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kalkobutrol sodowy, trometamol, kwas solny 1N (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

10 butelek po 65 ml - kod: 5908229303139

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie dożylnie

Tylko do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25573

#### **13. NUMER SERII**

Lot

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Zerwaną z butelki/butelek część etykiety do tego przeznaczoną należy wkleić do karty pacjenta wraz z informacją o podanej pacjentowi dawce produktu lub nazwę produktu leczniczego, numer serii i dawkę należy zarejestrować w elektronicznej karcie pacjenta.

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

Nie dotyczy.

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **ETYKIETA fiolki 30 ml**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gadograf, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań  
*Gadobutrolum*

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

30 ml roztworu zawiera 18141,6 mg gadobutrolu

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kalkobutrol sodowy, trometamol, kwas solny 1N (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka po 30 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie dożylnie

Tylko do jednorazowego podania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25573

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Samoprzylepna naklejka zawierająca następujące informacje: nazwa produktu leczniczego, objętość opakowania oraz numer serii.

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

Nie dotyczy.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA butelki 65 ml****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Gadograf, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań  
*Gadobutrolum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

65 ml roztworu zawiera 39306,8 mg gadobutrolu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kalkobutrol sodowy, trometamol, kwas solny 1N (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 butelka po 65 ml

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Podanie dożylnie

Tylko do jednorazowego podania.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną wykazano przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zastosowany niezwłocznie po otwarciu.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25573

#### **13. NUMER SERII**

Lot

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Rp - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

Samoprzylepna naklejka zawierająca następujące informacje: nazwa produktu leczniczego, objętość opakowania oraz numer serii.

[Butelka 65 ml:] Nazwa produktu leczniczego, numer serii oraz dawka powinny zostać wpisane do dokumentacji pacjenta.

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

#### **17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Nie dotyczy.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA, fiolka 7,5 ml oraz 15 ml**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Gadograf, 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań  
*Gadobutrolum*

IV

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

Pojedyncza dawka  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Produkt należy zużyć niezwłocznie po pierwszym otwarciu.

**4. NUMER SERII**

Lot

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

7,5 ml

15 ml

**6. INNE**

Samoprzylepna naklejka zawierająca następujące informacje: nazwa produktu leczniczego, objętość opakowania oraz numer serii.

## **ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Gadograf 1,0 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań**

*Gadobutrolum*

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub osoby podającej Gadograf (radiologa) lub personelu szpitala/pracowni rezonansu magnetycznego.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub radiologowi. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest Gadograf i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu Gadograf
3. Jak stosować Gadograf
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Gadograf
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Gadograf i w jakim celu się go stosuje**

Gadograf jest środkiem kontrastowym do stosowania w czasie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (ang. MRI), służącym do badania mózgu, kręgosłupa oraz naczyń krwionośnych. Gadograf może również pomóc lekarzowi określić jakiego typu (złośliwe czy łagodne) są zdiagnozowane lub podejrzewane nieprawidłowości w tkance wątroby lub nerek. Gadograf może również zostać zastosowany do badania metodą MRI nieprawidłowości w innych częściach organizmu.

Ułatwia on uzyskanie obrazu nieprawidłowych struktur lub zmian chorobowych i pomaga w odróżnianiu tkanki zdrowej i chorej.

Jest stosowany u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w każdym wieku (w tym u nowonarodzonych niemowląt).

#### **Jak działa Gadograf**

Badanie MRI jest rodzajem obrazowania diagnostycznego w medycynie, które wykorzystuje odmienne zachowanie się cząsteczek wody w tkankach zdrowych i zmienionych chorobowo. Badanie jest wykonywane przy pomocy złożonego układu magnesów i fal radiowych. Aktywność jest rejestrowana przez komputery, które przekładają ją na obrazy.

Gadograf podaje się we wstrzyknięciu dożylnym. Jest to środek przeznaczony wyłącznie do diagnostyki i powinien być podawany przez fachowych pracowników służby zdrowia z doświadczeniem w wykonywaniu badań metodą rezonansu magnetycznego.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem produktu Gadograf**

##### **Kiedy nie stosować produktu Gadograf:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na gadobutrol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed przyjęciem produktu Gadograf należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta:

- występuje lub występowała alergia (np. katar sienny, pokrzywka) lub astma,

- wystąpiła wcześniej reakcja na środek kontrastowy,
- wystąpiły zaburzenia czynności nerek,
- występują choroby mózgu z drgawkami lub inne choroby układu nerwowego,
- jest wszczepiony rozrusznik serca lub jakiekolwiek implanty albo zszywki zawierające żelazo.

Lekarz zdecyduje, czy wykonanie zaleconego badania będzie możliwe.

Po zastosowaniu produktu Gadograf mogą występować reakcje typu alergicznego, prowadzące do zaburzeń pracy serca, trudności w oddychaniu lub reakcji skórnych. Możliwe są reakcje o ciężkim przebiegu. Większość reakcji występuje w ciągu pół godziny od podania. Dlatego zaleca się obserwację pacjenta. Obserwowano występowanie reakcji opóźnionych (po kilku godzinach lub dniach) (patrz punkt 4).

### **Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby**

Należy poinformować lekarza, jeżeli:

- nerki pacjenta nie działają prawidłowo,
- pacjent miał niedawno lub będzie miał wkrótce przeszczepioną wątrobę.

Lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badania krwi w celu sprawdzenia czynności nerek przed podjęciem decyzji o zastosowaniu produktu Gadograf, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat.

### **Noworodki i niemowlęta**

Ze względu na niedojrzałą czynność nerek u noworodków w wieku do 4 tygodni oraz u niemowląt do 1 roku Gadograf może być stosowany tylko po starannym rozważeniu przez lekarza.

### **Gadograf a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza.

#### **• Ciąża**

Kobiety, które uważają, że są w ciąży lub mogą być w ciąży powinny powiedzieć o tym lekarzowi, gdyż produktu Gadograf nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

#### **• Karmienie piersią**

Kobiety karmiące piersią lub zamierzające rozpocząć karmienie piersią powinny powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz omówi z pacjentką, czy powinna ona kontynuować karmienie piersią, czy też przerwać karmienie piersią na okres 24 godzin po podaniu produktu Gadograf.

### **Gadograf zawiera sód**

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

## **3. Jak stosować Gadograf**

Gadograf jest wstrzykiwany przez cienką igłę do żyły przez personel medyczny. Produkt Gadograf zostanie podany bezpośrednio przed badaniem metodą rezonansu magnetycznego. Po wstrzyknięciu pacjent będzie obserwowany przez co najmniej 30 minut.

### **Zalecana dawka**

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

**U osób dorosłych** rekomendowane jest jednorazowe wstrzyknięcie dawki 0,1 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała (oznacza to, że osoba o masie ciała 70 kg otrzyma dawkę 7 mililitrów), jednakże możliwe jest podanie kolejnego wstrzyknięcia do 0,2 mililitra na kg masy ciała w ciągu 30 minut od pierwszego wstrzyknięcia. W badaniach obrazowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz CE-MRA (ang. *contrast enhancement in magnetic resonance angiography* - wzmocnienie kontrastowe w angiografii przy użyciu rezonansu magnetycznego) łącznie można podać maksymalnie 0,3 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała (oznacza to, że osoba o masie ciała 70 kg otrzyma dawkę 21 mililitrów). W badaniach obrazowych OUN najmniejsza dawka, którą można podawać to 0,075 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała (oznacza to, że osoba o masie ciała 70 kg otrzyma dawkę 5,25 mililitra).

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

#### **Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów**

Nie zaleca się stosowania produktu Gadograf u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek, a także u pacjentów, którzy niedawno mieli lub w najbliższym czasie będą mieć przeszczepioną wątrobę. Jeżeli jednak zastosowanie produktu jest konieczne, pacjent powinien otrzymać tylko jedną dawkę produktu Gadograf podczas badania i nie powinien otrzymywać drugiego wstrzyknięcia przez co najmniej 7 dni.

#### **Stosowanie u noworodków, niemowlaków, dzieci i młodzieży**

U dzieci w każdym wieku (w tym u noworodków urodzonych o czasie) zaleca się jednorazowe wstrzyknięcie dawki 0,1 mililitra produktu Gadograf na kg masy ciała we wszystkich typach badań (patrz punkt 1). Ze względu na niedojrzałą czynność nerek u noworodków w wieku do 4 tygodni oraz u niemowląt do 1 roku życia, Gadograf należy stosować tylko po starannym rozważeniu przez lekarza. Noworodki i niemowlęta powinny otrzymać pojedynczą dawkę podczas badania i nie powinny otrzymywać drugiego wstrzyknięcia przez co najmniej 7 dni.

#### **Osoby w podeszłym wieku**

Nie ma konieczności korygowania dawek u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, lecz należy wykonać badanie krwi w celu sprawdzenia czynności nerek.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki produktu Gadograf**

Dotychczas nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Gdyby to jednak nastąpiło, lekarz będzie leczyć wszystkie występujące objawy. Może też zastosować dializę nerek, aby usunąć Gadograf z organizmu.

Nie ma dowodów wskazujących, że zapobiegnie to rozwojowi nerkopochodnego zwłóknienia układowego (patrz punkt 4), nie należy więc traktować przeprowadzonej dializy jako sposobu leczenia tej choroby. W niektórych przypadkach lekarz może skontrolować czy serce pacjenta działa prawidłowo.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem produktu należy zwrócić się do lekarza lub radiologa.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

**Najcięższymi działaniami niepożądanymi** (w niektórych przypadkach zagrażającymi życiu lub śmiertelnymi) są:

- zatrzymanie akcji serca (serce przestaje bić) i ciężkie reakcje o typie alergii (rzekomoanafilaktyczne) (w tym zatrzymanie oddechu i wstrząs).

Ponadto, **obserwowano działania niepożądane** (w niektórych przypadkach zagrażające życiu lub śmiertelne):

- duszność (spłycenie oddechu), utratę przytomności (omdlenie), ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne, duży spadek ciśnienia krwi, mogący prowadzić do zapaści, zatrzymanie oddechu, płyn w płucach, obrzęk jamy ustnej i gardła oraz niskie ciśnienie krwi.

**Rzadko** mogą wystąpić:

- przypadki **reakcji typu alergicznego** (nadwrażliwość i anafilaksja), w tym ciężkie reakcje (wstrząs), które mogą wymagać interwencji medycznej.

Pacjent powinien **natychmiast poinformować personel pracowni rezonansu magnetycznego**, jeśli wystąpią:

- obrzęk twarzy, ust, języka lub gardła,
- kaszel i kichanie,
- trudności w oddychaniu,
- swędzenie,
- katar,
- pokrzywka (pewien rodzaj wysypki).

Powyższe objawy mogą być pierwszymi sygnałami wystąpienia **ciężkiej reakcji**, co oznacza, że może być konieczne przerwanie badania i zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Rzadko obserwowano przypadki **opóźnionych reakcji typu alergicznego**, występujących w okresie od godzin do kilku dni od podania produktu Gadograf. Jeżeli te reakcje wystąpią należy poinformować lekarza lub radiologa.

**Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi** (mogą wystąpić u 5 lub więcej na 1000 osób) są:

- ból głowy, nudności, zawroty głowy.

Większość działań niepożądanych ma przebieg łagodny do umiarkowanego.

Poniżej wymieniono **możliwe działania niepożądane**, zaobserwowane w trakcie prowadzenia **badan klinicznych**, przed dopuszczeniem produktu Gadograf do obrotu, według częstości ich występowania.

**Często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- ból głowy
- nudności (uczucie mdłości)

**Niezbyt często** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- - reakcje typu alergicznego, np.:  
- niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi)  
- pokrzywka  
- opuchnięcie twarzy  
- opuchnięcie (obrzęk) powiek  
- zaczerwienienie

Częstość występowania następujących reakcji o typie alergii jest nieznana:

- ciężka reakcja typu alergicznego (wstrząs rzekomoanafilaktyczny)
- duży spadek ciśnienia krwi, mogący prowadzić do zapaści (wstrząs)
- zatrzymanie oddechu
- płyn w płucach
- trudności w oddychaniu (skurcz oskrzeli)
- niebieskie zabarwienie ust
- opuchnięcie jamy ustnej i gardła
- opuchnięcie krtani
- wzrost ciśnienia krwi
- ból w klatce piersiowej
- opuchnięcie twarzy, gardła, ust, warg i (lub) języka (obrzęk naczynioruchowy)
- zapalenie spojówek
- nadmierne pocenie się

- kaszel
- kichanie
- uczucie palenia
- biała skóra (bładość)
- zawroty głowy, zakłócenia zmysłu smaku, mrowienie i drętwienie
- spłylenie oddechu (duszność)
- wymioty
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- swędzenie (świąd, w tym świąd uogólniony)
- wysypka (w tym wysypka uogólniona, małe, płaskie czerwone plamki [wysypka plamkowa], małe, wystające, ograniczone zmiany [wysypka grudkowa] oraz swędząca wysypka [rumień ze świądem])
- różne rodzaje reakcji w miejscu wstrzyknięcia (np. wyciek przez otaczające tkanki, uczucie palenia, uczucie zimna, uczucie ciepła, zaczerwienienie, świąd, ból lub siniak)
- uczucie gorąca

**Rzadko** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zasłabnięcie
- drgawki
- zaburzony zmysł powonienia
- szybkie bicie serca
- palpitacje (kołatanie serca)
- suchość w jamie ustnej
- złe samopoczucie
- uczucie zimna

**Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu produktu Gadograf o nieznanej częstości występowania** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- serce przestaje bić (zatrzymanie akcji serca)
- zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego – NSF (choroby związanej ze stwardnieniem skóry, która może także obejmować tkanki miękkie i narządy wewnętrzne).

Po podaniu produktu Gadograf obserwowano zmiany w badaniach krwi w funkcji nerek (np. zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać produkt Gadograf**

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować produktu po upływie terminu ważności zamieszczonego na oznakowaniu opakowania po terminie ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu.

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty niezwłocznie po otwarciu.

Ten produkt jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem. Nie należy go używać w przypadku istotnego przebarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia pojemnika.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera produkt Gadograf**

**Substancją czynną** produktu jest gadobutrol.

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

1 fiolka zawiera 7,5 ml roztworu, co odpowiada 4535,4 mg gadobutrolu.

1 fiolka zawiera 15 ml roztworu, co odpowiada 9070,8 mg gadobutrolu.

1 fiolka zawiera 30 ml roztworu, co odpowiada 18141,6 mg gadobutrolu.

1 butelka zawiera 65 ml roztworu, co odpowiada 39306,8 mg gadobutrolu.

**Pozostałe składniki** to: kalkobutrol sodowy (patrz koniec punktu 2), trometamol, kwas solny 1N i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda produkt Gadograf i co zawiera opakowanie**

Gadograf 1,0 jest przezroczystym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem do wstrzykiwań.

Opakowania zawierają:

- 10 fiolek, z których każda zawiera 7,5, 15 lub 30 ml roztworu do wstrzykiwań.
- 10 butelek, z których każda zawiera 65 ml roztworu do wstrzykiwań (w butelce o pojemności 100 ml).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen  
Niemcy

Wytwórca:

Bayer AG  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin  
Niemcy

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

|                                                                                                                                                                             |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Austria, Bułgaria, Cypr, Republika Czeska, Dania, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Islandia, Łotwa, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Słowacja, Hiszpania, Szwecja | Gadograf |
| Włochy, Litwa                                                                                                                                                               | Kiralda  |
| Belgia, Irlandia, Luksemburg                                                                                                                                                | Imstello |
| Chorwacja, Portugalia, Rumunia, Słowenia                                                                                                                                    | Memovist |

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: 08.2022**

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

- Zaburzenia czynności nerek**

**Przed podaniem produktu Gadograf zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.**

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej, ang. *glomerular filtration rate* – GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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 Gadograf, produkt ten można stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołooperyacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wzmocnienia środkiem kontrastowym. Jeśli użycie produktu Gadograf jest konieczne, dawka nie powinna być większa niż 0,1 mmol/kg masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięcie produktu Gadograf nie powinno się powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

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

Hemodializa zaraz po podaniu produktu Gadograf może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

- Ciąża i karmienie piersią**

Produktu Gadograf nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadobutrolu.

Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu Gadograf.

- Reakcje nadwrażliwości**

Tak jak w przypadku innych środków kontrastowych, stosowanie produktu Gadograf może być związane z ryzykiem wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych, nadwrażliwości lub idiosynkrazji,

charakteryzujących 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 zwiększyć się 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 Gadograf 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.

Należy zapewnić dostęp do produktów leczniczych stosowanych przy reakcjach nadwrażliwości i odpowiednią aparaturę.

Rzadko obserwowano reakcje opóźnione (po upływie kilku godzin do kilku dni).

- **Napady drgawkowe**

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

- **Przedawkowanie**

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, Gadograf można usunąć z organizmu hemodializą. Po 3 sesjach hemodializy ok. 98% produktu jest usuwane z organizmu. Nie ma jednak dowodów na to, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nefrognennemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

- **Przed wstrzyknięciem**

Ten produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

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

Nie należy używać produktu Gadograf w przypadku istotnego przebarwienia, obecności cząstek stałych lub uszkodzenia pojemnika.

- **Instrukcja użycia**

Produkt Gadograf należy pobierać do strzykawki z fiolki bezpośrednio przed użyciem.

Nie należy przekłuwać korka więcej niż 1 raz.

Produkt, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Jeśli produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przy pomocy automatycznego dozownika, producent wyrobu medycznego musi wykazać, że jest on odpowiedni do zamierzonego zastosowania. Wszelkie dodatkowe instrukcje dostarczone przez producenta tego urządzenia muszą być również ściśle przestrzegane.

Roztwór, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika**

Roztwór do wstrzykiwań, który nie został zużyty w czasie jednego badania, należy wyrzucić.

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze od 20 do 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty niezwłocznie po

otwarciu. Jeżeli nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania w trakcie użycia odpowiedzialny jest użytkownik.

Zerwaną z fiolki lub butelki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeżeli stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu, numer serii oraz dawkę.

## **Dawkowanie**

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

### Badanie OUN:

Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 0,1 mmol na kg masy ciała (mmol/ kg mc), co odpowiada 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 wyrównując dawkę do dawki maksymalnej 0,2 mmol/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 Gadograf na kg masy ciała).

### Badanie MRI całego ciała (z wyjątkiem CE-MRA):

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

### Badanie angiograficzne:

Obrazowanie 1 pola widzenia (ang. *field of view* – FOV): 7,5 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 10 ml przy masie ciała 75 kg i powyżej (co odpowiada 0,1–0,15 mmol/kg mc)

Obrazowanie więcej niż 1 pola widzenia (FOV): 15 ml przy masie ciała poniżej 75 kg; 20 ml przy masie ciała 75 kg i powyżej (co odpowiada 0,2–0,3 mmol/kg mc).

- 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 Gadograf na kg masy ciała) we wszystkich wskazaniach (patrz punkt 1).

Ze względu na niedojrzałą czynność nerek, u noworodków w wieku do 4 tygodni oraz u niemowląt do 1 roku Gadograf należy stosować tylko po starannym rozważeniu, w dawce nie większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. W trakcie badania nie wolno zastosować więcej niż jedną dawkę. Ze względu na brak danych dotyczących podań wielokrotnych, wstrzyknięć produktu Gadograf nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

## **Obrazowanie**

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).

Optymalne zakontrastowanie występuje w trakcie pierwszego przejścia tętniczego w przypadku CE i w ciągu około 15 minut po wstrzyknięciu produktu Gadograf w przypadku oceny OUN (czas zależy od rodzaju zmiany chorobowej i tkanki).

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

Dalsze informacje dotyczące stosowania produktu Gadograf podano w punkcie 3. ulotki.