

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELSTETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta/cylinderampull

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

1 förfylld spruta med 5,0 ml innehåller 3023,6 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 7,5 ml innehåller 4535,4 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 10 ml innehåller 6047,2 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 15 ml innehåller 9070,8 mg gadobutrol,
1 förfylld spruta med 20 ml innehåller 12094,4 mg gadobutrol.

1 cylinderampull med 15 ml innehåller 9070,8 mg gadobutrol,
1 cylinderampull med 20 ml innehåller 12094,4 mg gadobutrol,
1 cylinderampull med 30 ml innehåller 18141,6 mg gadobutrol.

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml innehåller 0,00056 mmol (motsvarande 0,013 mg) natrium (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor/cylinderampuller

Klar, färglös till blekt gul lösning.

Fysikalisk-kemiska egenskaper
Osmolalitet vid 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O
Viskositet vid 37°C 4,96 mPa·s

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Gadovist är indicerat för vuxna och barn i alla åldrar (inklusive nyfödda):

- Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi (MRT).

- Kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av lever eller njure hos patienter med stark misstanke om eller påvisade fokala lesioner, för att kunna klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna.
- Kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

Gadovist kan även användas för MR-avbildning av patologiska förändringar vid helkroppsundersökningar. Gadovist underlättar visualisering av onormala strukturer eller lesioner och gör det lättare att skilja mellan frisk och sjuk vävnad.

Gadovist ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT).

4.2 Dosering och administreringssätt

Gadovist får endast administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av klinisk MRT.

Administreringssätt

Detta läkemedel är endast avsett för intravenös administrering. Erforderlig dos administreras intravenöst som bolusinjektion. Kontrastförstärkt MRT kan påbörjas omedelbart efteråt (strax efter injektionen beroende på vilka pulssekvenser som används och på protokollet för undersökningen).

Optimal signalförstärkning erhålls under arteriell första passage vid kontrastförstärkt MRA och inom ca 15 minuter efter injektionen av Gadovist vid CNS-indikationer (tiden bestäms av lesionens/vävnadens art).

T₁-viktade scanningssekvenser passar särskilt bra för kontrastförstärkta undersökningar.

Intravaskulär administration av kontrastmedel bör, om möjligt, ske när patienten ligger ned. Patienten bör hållas under uppsikt i minst 30 minuter efter administrering då erfarenheterna av kontrastmedel visar att majoriteten biverkningar inträffar inom denna tid (se avsnitt 4.4).

Anvisningar för användning:

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt före användning.

Gadovist skall inte användas vid svår missfärgning, vid förekomst av partiklar i lösningen eller vid en defekt behållare.

Förfyllda sprutor

Den förfyllda sprutan skall tas från förpackningen och förberedas för injektion omedelbart före administrering.

Spetslocket skall avlägsnas från den förfyllda sprutan omedelbart före användning.

Cylinderampuller

Administrering av kontrastmedel skall utföras av kvalificerad personal med hjälp av lämplig metod och utrustning.

Steril teknik skall användas för alla injektioner med kontrastmedel.

Kontrastmedlet skall administreras med hjälp av en injektor av typen MEDRAD Spectris®.

Instruktioner från materialtillverkaren skall alltid följas.

Dosering

Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Vuxna

CNS-indikationer:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0 M lösningen.

Om en stark klinisk misstanke om lesion kvarstår trots en normal MRT eller då mer exakt information kan påverka val av terapi, kan ytterligare en injektion ges på högst 0,2 ml/kg kroppsvikt inom 30 minuter från den första injektionen.

En dos på som minst 0,075 mmol gadobutrol per kg kroppsvikt (motsvarande 0,075 ml Gadovist per kg kroppsvikt) kan administreras för avbildning av CNS (se avsnitt 5.1).

Helkropp-MRT (förutom MRA)

Administrering av 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvikt är i allmänhet tillräckligt för att besvara den kliniska frågan.

Kontrastförstärkt MRA:

Scanning av 1 field of view (FOV): 7,5 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 10 ml vid kroppsvikt $\geq$ 75 kg (motsvarande 0,1-0,15 mmol/kg kroppsvikt).

Scanning av > 1 field of view (FOV): 15 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 20 ml vid kroppsvikt $\geq$ 75 kg (motsvarande 0,2-0,3 mmol/kg kroppsvikt)

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation bör Gadovist endast användas efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT eftersom det finns risk att NSF kan uppstå (se avsnitt 4.4). Om det är nödvändigt att använda Gadovist ska dosen inte överstiga 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med Gadovist inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Pediatrisk population

För barn i alla åldrar (inklusive nyfödda) är den rekommenderade dosen 0,1 mmol gadobutrol per kg kroppsvikt (ekvivalent till 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvikt) för alla indikationer (se avsnitt 4.1).

Nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder

Eftersom njurfunktionen hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder inte är fullt färdigutvecklad, kommer Gadovist endast att användas hos dessa patienter efter noggrant övervägande vid en dos som inte överskrider 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering

saknas ska injektioner med Gadovist inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iaktas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid injicering av Gadovist i vener med liten lumen finns risk för biverkningar som rodnad och svullnad.

Sedvanliga säkerhetskrav för magnetisk resonanstomografi, i synnerhet uteslutande av ferromagnetiska material, gäller också vid användning av Gadovist.

Gadobutrol får inte användas intratekalt. Allvarliga, livshotande och dödliga fall, främst med neurologiska reaktioner (t.ex. koma, encefalopati, krampanfall), har rapporterats vid intratekal användning.

Överkänslighetsreaktioner eller andra idiosynkratiska reaktioner

Som med andra intravenösa kontrastmedel kan Gadovist associeras med anafylaktiska/överkänslighets- och andra idiosynkratiska reaktioner (*t.ex. akut andnödssyndrom/pulmonellt ödem, med eller utan samband gällande överkänslighetsreaktioner*) som karakteriseras av kardiovaskulära, respiratoriska eller kutana manifestationer och som sträcker till allvarliga reaktioner inklusive chock. Patienter med kardiovaskulära sjukdomar är generellt mer mottagliga för allvarliga eller till och med livshotande överkänslighetsreaktioner.

Risken för överkänslighetsreaktioner är större vid:

- tidigare reaktion mot kontrastmedel
- tidigare bronkialastma
- tidigare allergier

Hos patienter med allergisk predisponering (särskilt vid ovan nämnda tillstånd), måste en noggrann risk/nyttabedömning göras innan användning av Gadovist.

Merparten av dessa reaktioner inträffar inom 30 minuter efter administrering. Därför rekommenderas att patienten hålls under uppsikt efter undersökningen.

Läkemedel för behandling av överkänslighet eller andra idiosynkratiska reaktioner och beredskap för akuta situationer är nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Fördröjda reaktioner (efter timmar och upp till flera dagar) har i sällsynta fall observerats (se avsnitt 4.8).

Nedsatt njurfunktion

Före administrering av Gadovist rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp.

Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation bör Gadovist endast användas efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT eftersom det finns risk att NSF kan uppstå Gadovist.

Hemodialys kort efter administrering av Gadovist kan vara till nytta för att avlägsna Gadovist från kroppen. Det finns inga belägg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

Nyfödda och spädbarn

Eftersom njurfunktionen hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder inte är fullt färdigutvecklad, kommer Gadovist endast att användas efter noggrant övervägande från läkarens sida.

Äldre

Eftersom renalt clearance av Gadovist kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

Sjukdomar med krampanfall

Liksom för andra kontrastmedel med gadolinium måste särskilda försiktighetsmått vidtas för patienter med låg kramptröskel.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (baserat på genomsnittlig mängd administrerat till en person som väger 70 kg) dvs i huvudsak "natriumfri".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från användningen av gadoliniumbaserade kontrastmedel inklusive gadobutrol i gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan passera placenta. Det är okänt om exponering för gadolinium är förknippad med negativa effekter hos fostret. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt 5.3). Gadovist skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadobutrol.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölken (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av Gadovist ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på försämrad fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Den sammanlagda säkerhetsprofilen för Gadovist baseras på data från mer än 6300 patienter i kliniska studier och från övervakning efter marknadsföringen.

De vanligast observerade biverkningarna ($\geq 0,5\%$) hos patienter som ges Gadovist är huvudvärk, illamående och yrsel.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som ges Gadovist är hjärtstillestånd, akut andnödssyndrom/pulmonellt ödem och allvarliga anafylaktiska reaktioner (inklusive andningsuppehåll och anafylaktisk chock).

Fördröjda anafylaktiska eller andra idiosynkratiska reaktioner (från timmar upp till flera dagar efteråt) har i sällsynta fall rapporterats (se avsnitt 4.4)

De flesta av biverkningarna var av mild till måttlig intensitet.

Biverkningar som rapporterats vid användning av Gadovist kan ses i tabellen nedan. Biverkningarna klassificeras enligt organsystem (MedDRA). Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar från kliniska studier klassificeras enligt sina frekvenser. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$). Biverkningar som endast identifierats efter marknadsföringen och vars frekvens inte kunnat fastställas, listas under "ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller efter marknadsföring hos patienter som behandlats med Gadovist

Organklass	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner /anafylaktisk reaktion * # (t.ex. anafylaktisk chock ^{§*} , cirkulatorisk kollaps ^{§*} , andningsuppehåll		

Organklass	Frekvens			
	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		§*, bronkospasm§, cyanos§, orofaryngeal svullnad§*, laryngealt ödem§, hypotension*, ökat blodtryck§, bröstsmärta§, urtikaria, ansiktsödem, angioödem§, conjunctivitis§, ögonlocksödem, rodnad, hyperhidros§, hosta§, nysningar§, brännande känsla§, blekhet§)		
Centrala och perifer nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Dysgeusi Parestesi	Medvetstlöshet* Kramper Parosmi	
Hjärtat			Takykardi Palpitationer	Hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné*		Akut andnödssyndrom (ARDS)* ¹ Pulmonellt ödem* ¹
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	Muntorrhet	
Hud och subkutan vävnad		Erytem Prurit (inklusive generaliserande prurit) Utslag (inklusive generaliserade makulära, papulösa, kliande utslag)		Nefrogen systemisk fibros (NSF)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktion vid injektionsstället ⁰ , värmekänsla	Olustkänsla Köldkänsla	

* Det har förekommit rapporter med livshotande och/eller dödlig utgång för denna biverkning

Av de individuella symptomen på biverkningar, som listas under överkänslighetsreaktioner/anafylaktiska reaktioner och som identifierats i kliniska prövningar, var frekvensen aldrig större än "sällsynt" (förutom urtikaria).

§ Överkänslighetsreaktioner/anafylaktiska reaktioner har identifierats endast efter marknadsföringen (okänd frekvens)

° Reaktioner vid injektionsstället (olika typer) omfattar följande termer: extravasation vid injektionsstället, brännande känsla vid injektionsstället, kyla vid injektionsstället, värme vid injektionsstället, erytem eller utslag vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, hematom.

¹ Dessa biverkningar har rapporterats med och utan samband med hypersensitivetsreaktioner.

Allergiska patienter drabbas oftare än andra av överkänslighetsreaktioner.

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av Gadovist (se avsnitt 4.4).

Fluktuationer i njurfunktionsparametrar, inklusive förhöjt serumkreatinin, har observerats efter administrering av Gadovist.

Pediatrik population

Baserat på två singeldos fas I/III-studier med 138 pediatrika patienter i åldrarna 2-17 år och 44 patienter i åldrarna 0-< 2 år (se avsnitt 5.1), förväntas biverkningarnas frekvens, typ och allvarlighetsgrad hos barn i alla åldrar (inklusive nyfödda) vara förenliga med den kända biverkningsprofilen för vuxna. Detta har bekräftats genom en fas IV studie inkluderande fler än 1100 pediatrika patienter och efter marknadsintroduktion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Den högsta dagsdos som testats på människor är 1,5 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt. Inga tecken på intoxikation till följd av överdos har hittills rapporterats under klinisk användning.

Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas kardiovaskulär övervakning (EKG) och kontroll av njurfunktionen vid oavsiktlig överdosering.

Vid överdosering, hos patienter med nedsatt njurfunktion, kan Gadovist avlägsnas genom hemodialys. Efter 3 hemodialys omgångar har ca 98% av substansen avlägsnats ur kroppen. Det finns dock inga belägg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paramagnetiskt kontrastmedel
ATC-kod: V08C A09

Verkningsmekanism

Den kontrastförstärkande effekten förmedlas genom gadobutrol, ett icke-joniskt komplex bestående av gadolinium (III) och den makrocycliska liganden dihydroxi-(hydroxi-metylpropyl)-tetraazacyklododekan-triättiksyra (butrol).

Farmakodynamiska effekter

Relaxiviteten av gadobutrol mäts in vitro i humant blod/plasma vid fysiologiska förhållanden och vid kliniskt relevanta fältstyrkor (1,5 och 3,0 T), inom intervallet 3,47 – 4,97 liter/mmol/sekund. I kliniska doser medför den uttalade relaxiviteten av gadobutrol en förkortning av relaxationstider hos protoner i vävnadsvätska.

Stabiliteten av gadobutrol-komplex har studerats in vitro vid fysiologiska förhållanden (i nativt humant serum, vid pH 7,4 och 37 °C) under en tidsperiod på 15 dagar. Mängden frisatta gadoliniumjoner från gadobutrol var under kvantifieringsgränsen på 0,1 mol% av totalt gadolinium, vilket visar hög stabilitet för gadobutrol-komplexet under de testade förhållandena.

Klinisk effekt

I en pivotal fas-III leverstudie var sensitiviteten för kombinerad pre- och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist i genomsnitt 79% och specificiteten var 81% för lesionsdetektion och klassifikation av misstänkt maligna leverlesioner (patientbaserad analys).

I en pivotal fas-III njurstudie var sensitiviteten i genomsnitt 91% (patientbaserad analys) och 85% (lesionsbaserad analys) för klassifikation av maligna och benigna njurlesioner. I genomsnitt var specificiteten i en patientbaserad analys 52% och i en lesionsbaserad analys 82%.

Ökningen i sensitivitet från prekontrast till kombinerad pre- och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist var 33% i leverstudien (patientbaserad analys) och 18% i njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Ökningen i specificitet från prekontrast till kombinerad pre- och postkontrast MRI var 9% i leverstudien (patientbaserad analys) medan det inte var någon ökning i specificitet för njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys).

Alla resultat är genomsnittresultat erhållna från studier blindade för granskare.

I en studie utformad som en intra-individuell, crossover-jämförelse, jämfördes Gadovist med gadoterinsyra (båda vid 0,1 mmol/kg) avseende synliggörande av kontrastuppladdning i cerebrala neoplastiska lesioner i 132 patienter.

Det primära effektmåttet var övergripande preferens för antingen Gadovist eller gadoterinsyra bland de blindade bildgranskarna. Med ett p-värde på 0,0004 visades Gadovist vara överlägsen.

Gadovist föredrogs för 42 patienter (32%), medan gadoterinsyra föredrogs för 16 patienter (12%). För 74 patienter (56%) gavs ingen preferens för något av kontrastmedlen.

Det sekundära effektmåttet, lesion-till-hjärna-förhållandet, befanns vara statistiskt signifikant högre ($p < 0,0003$) för Gadovist. Procentuell kontrastförstärkning var högre med Gadovist jämfört med gadoterinsyra, med en statistiskt signifikant skillnad hos den blindade bildgranskaren ($p < 0,0003$).

Kontrast-till-brusförhållandet visade ett högre medelvärde efter Gadovist (129) jämfört med gadoterinsyra (98). Skillnaden var inte statistiskt signifikant.

I en studie utformad som en intra-individuell, crossover-jämförelse jämfördes en reducerad dos på 0,075 mmol/kg gadobutrol med standarddosen på 0,1 mmol/kg gadoterinsyra för kontrastförstärkt MRT av CNS hos 141 patienter med kontrastuppladdande CNS-lesioner påvisade med gadoterinsyraförstärkt MRT. De primära variablerna inkluderade förbättrad kontrastförstärkning av lesionen, lesionsmorfologi och avgränsning av lesionen. Bilder analyserades av tre oberoende blindade granskare. Studiens resultat visar att gadobutrol i dosen 0,075 mmol/kg ej gav sämre resultat än gadoterinsyra i dosen 0,1 mmol/kg för de ovan nämnda tre undersökta parametrarna, (minst 80% av effekten bibehölls) baserat på den genomsnittliga granskaren. Det genomsnittliga antalet lesioner detekterade med gadobutrol (2,14) och gadoterat (2,06) var liknande.

Pediatrisk population

Två singeldos fas I/III studier hos 138 patienter som genomgått kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi av CNS, lever och njurar eller en kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi och 44 patienter i åldrarna 0-<2 år (inklusive nyfödda) som genomgått rutinmässig kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi oavsett kroppsregion har genomförts. Alla undersökta parametrar i studierna visade på diagnostisk effekt och en ökad diagnostisk tillförlitlighet. Inga skillnader fanns mellan den pediatrika åldersgruppen vid jämförelse med de vuxna. Gadovist tolererades väl i dessa studier med samma säkerhetsprofil för gadobutrol som för vuxna.

Klinisk säkerhet

Typen och frekvensen av biverkningar efter administrering av Gadovist vid olika indikationer utvärderades i en stor internationell prospektiv icke-interventionsstudie (GARDIAN).

Säkerhetspopulationen omfattade 23 708 patienter i alla åldersgrupper inklusive barn ($n = 1,142$; 4,8%) och äldre ($n = 4,330$; 18,3% i åldrarna 65 till < 80 och $n = 526$; 2,2% var >80 år).

Medianålder var 51,9 år.

202 patienter (0,9%) rapporterade totalt 251 biverkningar, och 170 (0,7%) rapporterade 215 biverkningar kategoriserade som läkemedelrelaterade biverkningar, majoriteten (97,7%) var av mild eller måttlig intensitet.

De mest vanligt dokumenterade läkemedelsbiverkningarna var illamående (0,3%), kräkningar (0,1%) och yrsel (0,1%). Frekvensen av biverkningar var 0,9% hos kvinnor och 0,6% hos män. Det var ingen skillnad i biverkningsfrekvens beroende av dos gadobutrol. Fyra av de 170 patienterna med läkemedelsbiverkningar (0,02 %) fick svåra biverkningar, varav ett fall (anafylaktisk chock) med dödlig utgång.

Hos den pediatrika populationen rapporterades biverkningar vid 8 av 1,142 (0,7%) barn. För sex barn klassificerades biverkningarna som läkemedelrelaterade biverkningar (0,5%).

Nedsatt njurfunktion

I en prospektiv farmakoepidemiologisk studie (GRIP), för att bedöma omfattningen av potentiell risk för utveckling av nefrogen systemisk fibros (NSF) hos patienter med nedsatt njurfunktion,

fick 908 patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion Gadovist i godkänd standarddos för kontrastförstärkt MRT.

Alla patienter, inklusive 234 med allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) som inte hade fått andra gadoliniumbaserade kontrastmedel följdes under loppet av två år för tecken och symtom på NSF. Ingen patient som deltog i studien utvecklade NSF.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Distribution

Efter intravenös administration fördelas gadobutrol snabbt i det extracellulära rummet. Plasmaproteinbindningen är försumbar. Gadobutrols farmakokinetik hos människor är dosproportionell. Vid doser upp till 0,4 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt avtar plasmanivån bifasiskt. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt uppmättes i genomsnitt 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minuter efter injektionen och 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minuter efter injektionen.

Biotransformation

Inga metaboliter återfinns i plasma eller urin.

Elimination

Inom två timmar har mer än 50% och efter 12 timmar över 90% av den givna dosen eliminerats via urinen med en genomsnittlig terminal halveringstid om 1,8 timmar (1,3-2,1 timmar), motsvarande elimineringshastigheten via njurarna. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt utsöndrades i genomsnitt $100,3 \pm 2,6\%$ av dosen inom 72 timmar efter administrationen. Hos friska personer är renal clearance av gadobutrol 1,1 till 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ och därmed jämförbar med njurarnas inulineliminering, vilket indikerar att gadobutrol elimineras primärt genom glomerulusfiltration. Mindre än 0,1% av dosen elimineras via feces.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för gadobutrol hos pediatrik population < 18 år visades likna den för vuxna (se avsnitt 4.2).

Två singeldos fas I/III studier hos 138 barn och ungdomar < 18 år har genomförts.

Farmakokinetiken utvärderades hos 130 pediatrika patienter i åldern 2-<18 år och hos 43 pediatrika patienter i åldern <2 år (inklusive nyfödda).

Den farmakokinetiska profilen för gadobutrol hos barn i alla åldrar visades likna den för vuxna beträffande värdena för

area under kurvan (AUC), plasma clearance korregerat för kroppsvikt (CL_{tot}), distributionsvolym (V), halveringstiden för eliminering och utsöndringshastighet. Mängden gadobutrol som utsöndrades i urin inom 6 timmar efter administration var 99 % (median) av administrerad dos (denna information är härledd från åldersgruppen 2-<18 år).

Äldre patienter (65 år och äldre)

På grund av de fysiologiska förändringar i njurfunktionen som uppträder med åldern, ökade den systemiska exponeringen hos äldre friska försökspersoner (65 år och äldre) med ca 33 % (män) och 54 % (kvinnor) medan den terminala halveringstiden ökade med cirka 33 % (män) och 58 % (kvinnor). Clearance i plasma minskade med ca 25 % (män) och 35 % (kvinnor). Uppsamlingen av den administrerade dosen i urin var klar efter 24 timmar hos samtliga friska försökspersoner

och det fanns ingen skillnad mellan äldre och icke-äldre.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion är halveringstiden i serum av gadobutrol förlängd på grund av minskad glomerulär filtration. Den genomsnittliga terminala halveringstiden förlängdes till 5,8 timmar hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ ml/min}$) och förlängdes ytterligare till 17,6 timmar hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte får dialys ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ ml/min}$). Medelvärde för clearance i serum är reducerat till 0,49 ml/min/kg hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30 \text{ ml/min}$) och till 0,16 ml/min/kg hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som inte får dialys ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ ml/min}$). Fullständig återsamling i urinen sågs inom 72 timmar hos patienter med mild eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion återfanns ca 80% av den administrerade dosen i urinen inom 5 dagar (se även avsnitt 4.2 och 4.4). Hos patienter som ges dialys, var gadobutrol nästan helt borta från serum efter den tredje dialysen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Upprepad intravenös behandling i reproduktionstoxikologiska studier förorsakade hämning i den embryonala utvecklingen hos råttor och kaniner och förhöjd embryonal dödlighet hos råttor, kaniner och apor vid doser som är 8 till 16 gånger (baserat på kroppsytan) eller 25 till 50 gånger (baserat på kroppsvikt) större än diagnostisk dos för människa. Det är inte känt om dessa effekter också kan induceras vid engångsadministrering.

Toxikologiska endos- och flerdosstudier hos nyfödda och juvenil råttor gav inget resultat som tyder på risk för användning hos barn i alla åldrar inklusive nyfödda och spädbarn.

Mindre än 0,1% av den administrerade dosen radioaktivt inmärkt gadobutrol, som administrerats intravenöst till diande råttor, överfördes till ungarna via mjölken.

Hos råttor var absorptionen efter oral administrering mycket liten och uppgick till ca 5% baserat på den andel av dosen som utsöndras i urinen.

I prekliniska kardiovaskulära säkerhets- och farmakologistudier har en övergående ökning av blodtryck och hjärtkontraktilitet observerats, beroende på administrerad dos. Dessa effekter har inte observerats hos människa.

Miljöstudier har visat att gadoliniumbaserade kontrastmedels persistens och mobilitet indikerar en potential för distribution i vattenkolumnen och eventuellt i grundvatten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalkobutrolnatrium
Trometamol
Saltsyra 1N (pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år (förfylld spruta)

3 år (cylinderampull)

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren:

All injektionslösning som inte används vid ett undersökningstillfälle måste kasseras. Kemisk, fysikalisk och mikrobiologisk stabilitet under pågående användning har påvisats i 24 timmar vid 20-25°C. Från mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Används det inte omedelbart vilar ansvaret för lagringstiderna under användning och omständigheterna före användningen på användaren.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glassprutor:

En förfylld spruta på 10 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 17 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 15 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 20 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en avdragbar kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 20 ml injektionsvätska, lösning.

Plastsprutor:

En förfylld spruta på 10 ml (cykloolefinpolymer) med propp (silikoniserad av bromobutyl) och avdragbar kapsyl (termonplastisk elastomer) innehåller 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 20 ml (cykloolefinpolymer) med propp (silikoniserad av bromobutyl) och avdragbar kapsyl (termonplastisk elastomer) innehåller 15 ml, 20 ml injektionsvätska, lösning.

Cylinderampull:

En cylinderampull på 65 ml (cykloolefinpolymer) med en kolvpropp (polyisopren, typ I, silikoniserad med silikonolja), ett spetslock (klorbutyl gummi), en hård kärna (polykarbonat), ett skyddslock (polypropylen) och en mutter till lekare (polykarbonat) innehåller 15, 20 eller 30 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar:

1 och 5 förfyllda sprutor

1 och 5 cylinderampuller

Sjukhusförpackning:

5 förfyllda sprutor med 5, 7,5, 10, 15, 20 ml injektionsvätska, lösning.

5 förfyllda cylinderampuller med 15, 20, 30 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den lösning som inte förbrukas vid en patientundersökning skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Den avtagbara spårningsetiketten på de förfyllda sprutorna/cylinderampullerna ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Dosen som använts ska också dokumenteras. Vid elektronisk journalföring ska produktnamn, batchnummer och dos anges i den elektroniska patientjournalen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16790

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 09 februari 2001

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-25