

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gadovist 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 604,72 mg gadobutrolia (vastaten 1,0 mmol gadobutrolia, joka sisältää 157,25 mg gadoliniumia).

2 ml:n injektiopullo sisältää 1 209,44 mg gadobutrolia.

7,5 ml:n injektiopullo sisältää 4 535,4 mg gadobutrolia.

15 ml:n injektiopullo sisältää 9 070,8 mg gadobutrolia.

30 ml:n injektiopullo sisältää 18 141,6 mg gadobutrolia.

65 ml:n infuusiopullo sisältää 39 306,8 mg gadobutrolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 1 ml sisältää 0,00056 mmol (vastaten 0,013 mg) natriumia (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1 603 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

Viskositeetti 37 °C:ssa: 4,96 mPa·s

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön. Gadovist on tarkoitettu aikuisten ja kaiken ikäisten lasten (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) seuraaviin tutkimuksiin:

- Varjoainetehosteinen pään ja selkärangan magneettikuvaus (MRI).
- Varjoainetehosteinen maksan tai munuaisten magneettikuvaus (MRI) potilaille, joilla erityisesti epäillä olevan tai joilla on todettu olevan paikallisia leesioita, jotta voidaan määrittää, ovatko leesiot hyvän- vai pahanlaatuisia.
- Varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA).

Gadovist valmistetta voidaan käyttää myös koko kehon magneettikuvauksessa (MRI).

Se helpottaa poikkeavien rakenteiden tai leesioiden havaitsemista sekä hyvän- ja pahanlaatuisuuden määrittystä.

Gadovist-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä se ole saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

## **Gadovist-injektion pitäisi antaa ainoastaan magneettikuvaukseen perehtynyt terveydenhuoltoalan ammattilainen.**

### Antotapa

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan laskimoon antoa varten.

Tarvittava annos annetaan bolusinjektiona laskimoon. Varjoainetehostettu magneettikuvaus voidaan aloittaa välittömästi injisoinnin jälkeen (pian injektion antamisen jälkeen, riippuen käytetyistä pulssisekvensseistä ja kuvausprotokollasta).

Optimaalinen signaalin tehostuminen on havaittavissa magneettiangiografiassa valtimovaiheessa (first-pass) ja keskushermostoon liittyvissä käyttöaiheissa noin 15 minuutin kuluessa Gadovist-injektiosta (leesio/kudostyypistä riippuen).

T<sub>1</sub>-painotteiset kuvantamissekvenssit soveltuvat erityisen hyvin varjoainetehosteisiin tutkimuksiin.

Laskimonsisäinen varjoaine tulee antaa potilaan ollessa makuuasennossa, mikäli se on mahdollista. Tämän jälkeen potilasta tulee seurata vähintään puolen tunnin ajan, koska kokemus on osoittanut, että suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tänä aikana (ks. kohta 4.4).

### Käyttöohjeet:

Tämä valmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Tämä lääkevalmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä.

Gadovist-valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vahingoittunut. Kuvausaine, jota ei ole käytetty loppuun yhdessä tutkimuksessa, pitää hävittää.

Gadovist-valmistetta ei saa vetää injektioruiskuun pullosta kuin juuri ennen sen käyttöä. Kumitulppaa ei saa koskaan puhkaista useammin kuin kerran.

Jos tätä lääkevalmistetta aiotaan antaa automaattisella annosteluvälineellä, välineen valmistajan on osoitettava, että se soveltuu aiottuun käyttötarkoitukseen. Kaikkia kyseisen välinevalmistajan lisäohjeita tulee myös tarkasti noudattaa.

### Annostus

Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

### *Aikuiset*

#### Keskushermostoon liittyvät käyttöaiheet

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta. Jos magneettikuva ei poikkea tavanomaisesta, mutta edelleen epäillään, että potilaalla on leesio tai jos täsmällisempi tieto vaikuttaisi potilaan hoitoon, voidaan 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä injektiosta antaa enimmillään 0,2 ml/kg lisää.

#### Koko kehon magneettikuvaus (MRI) (paitsi MRA)

Tavallisesti annostus 0,1 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohden on riittävä vastaamaan kliiniseen kysymykseen.

#### Magneettiangiografia

Yhden kuvausalan (field-of-view) kuvantaminen: 7,5 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 10 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,1–0,15 mmol/kg).

Useamman kuin yhden kuvausalan kuvantaminen: 15 ml, jos potilas painaa alle 75 kg; 20 ml, jos potilas painaa 75 kg tai enemmän (annokset vastaavat 0,2–0,3 mmol/kg).

### *Erityisryhmät*

#### Munuaisten vajaatoiminta

Gadovist-valmistetta tulisi käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ja potilailla maksansiirron perioperatiivisen jakson aikana vain huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen ja, jos tutkimustulos on oleellinen, eikä sitä voida saada magneettikuvauksessa (MRI) ilman kuvausainetta (katso kohta 4.4). Jos on välttämätöntä käyttää Gadovist-valmistetta, annos ei saa ylittää 0,1 mmol/painokilo. Yhtä annosta enempää ei pidä käyttää yhden kuvauksen aikana. Koska toistuvasta annostelusta ei ole saatavissa tietoa, uutta Gadovist-injektiota ei pidä antaa ennen kuin edellisen injektion antamisesta on kulunut vähintään 7 päivää.

#### Pediatriset potilaat

Annossuositus kaiken ikäisille lapsille (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) on 0,1 mmol gadobutrolia painokiloa kohti (tämä vastaa 0,1 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohti) kaikissa käyttöaiheissa (ks. kohta 4.1).

#### Alle 4-viikkoiset vastasyntyneet ja alle 1-vuotiaat imeväisikäiset lapset

Alle 4-viikkoisten vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden imeväisikäisten kehittymättömän munuaistoiminnan vuoksi Gadovist-valmistetta saa käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen eikä annos saa ylittää 0,1 mmol/painokilo. Yhtä annosta enempää ei pidä käyttää yhden kuvauksen aikana. Koska toistuvasta annostelusta ei ole saatavissa tietoa, uutta Gadovist-injektiota ei pidä antaa ennen kuin edellisen injektion antamisesta on kulunut vähintään 7 päivää.

#### Iäkkäät (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Annoksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena. Iäkkäiden potilaiden tutkimuksissa on noudatettava varovaisuutta (katso kohta 4.4).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Injisoitaessa Gadovist-valmistetta pieniin laskimoihin saattaa hättävänä vaikutuksena ilmetä punoitusta ja turvotusta.

Gadovist-valmisteen käyttöä koskevat normaalit magneettikuvaukseen liittyvät turvallisuusvaatimukset, erityisesti on vältettävä ferromagneettisia materiaaleja.

#### Yliherkkyysreaktiot

Kuten muidenkin laskimoon annosteltavien varjo-aineiden, myös Gadovist-valmisteen käyttöön voi liittyä anafylaktoidisia/yliherkkyys- tai muita idiosynkraattisia reaktioita, jotka tunnusomaisesti ilmenevät sydän- ja verisuoni-, hengitys- tai iho-oireina. Reaktiot voivat olla vaikeita mukaan lukien sokki. Tavallisesti potilaat, joilla on sydän- ja verensuonisairaus, ovat herkempiä vakaville tai jopa kuolemaan johtaville yliherkkyysreaktioille.

Yliherkkyysreaktioiden riski on suurempi seuraavissa tapauksissa:

- aiempi varjoaineen aiheuttama reaktio
- keuhkoastma
- allergia.

Potilaille, joilla on allergiataipumusta, on päätös Gadovist-valmisteiden käytöstä tehtävä erityisen huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

Suurin osa reaktioista ilmenee puolen tunnin kuluessa annostelusta. Tämän vuoksi potilaan tarkkailua toimenpiteen jälkeen suositellaan.

Yliherkkyyksireaktioiden hoitoon tarvittavat lääkevalmisteet sekä valmius hätätoimenpiteiden suorittamiseen ovat tarpeen (ks. kohta 4.2).

Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä anafylaktoideja reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua) (ks. kohta 4.8).

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

### **Ennen Gadovist-valmisteiden antamista kaikilta potilailta pitäisi tutkia munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus laboratoriotutkimusten avulla.**

Joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä on raportoitu nefrogeenista systeemistä fibroosia (NSF), jos potilaalla on akuutti tai krooninen vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus alle 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Maksansiirtopotilaat ovat erityisessä riskiryhmässä, koska heillä akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys on suuri.

Koska on mahdollista, että nefrogeenista systeemistä fibroosia saattaa esiintyä Gadovist-valmisteiden käytön yhteydessä, sitä pitää käyttää vain huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja maksansiirtopotilailla perioperatiivisen jakson aikana ja vain, jos tutkimustulos on olennainen eikä sitä saada magneettikuvauksella (MRI) ilman kuvausainetta.

Pian Gadovist-valmisteiden antamisen jälkeen suoritettu hemodialyysi saattaa olla hyödyllinen Gadovist-valmisteiden poistamisessa kehosta. Ei ole näyttöä siitä, että hemodialyysin aloittaminen potilailla, jotka eivät tavallisesti saa hemodialyysihoitoa, ehkäisisi tai hoitaisi nefrogeenista systeemistä fibroosia.

#### Vastasyntyneet ja imeväisikäiset

Alle 4-viikkoisten vastasyntyneiden ja alle 1-vuotiaiden imeväisikäisten kehittymättömän munuaistoiminnan vuoksi Gadovist-valmistetta saa käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen.

#### Iäkkäät

Koska iäkkäillä henkilöillä gadobutrolin munuaispuhdistuma saattaa olla heikentynyt, on erityisen tärkeää seuloa 65-vuotiailta ja sitä vanhemmilta potilailta munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus.

#### Kouristusalttius

Kuten muiden gadoliiniam sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä tulee erityistä varovaisuutta noudattaa annettaessa valmistetta potilaille, jotka saavat herkästi kouristuskohtauksia.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhdessä annoksessa (laskettuna annoksesta, joka on annettu 70 kg painavalle henkilölle) eli valmiste ei sisällä olennaista määrää natriumia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole saatavilla tietoa gadobutrolin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Eläinkokeet ovat osoittaneet reproduktiivista toksisuutta toistetusti annetuilla suurilla annoksilla (katso kohta 5.3). Gadovist-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei naisen kliininen tila edellytä gadobutrolin käyttöä.

#### Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät äidinmaitoon hyvin pieninä määrinä (katso kohta 5.3). Kliinisillä annoksilla vaikutuksia vauvaan ei pidetä todennäköisinä, koska maitoon erittyvät määrät ovat pieniä ja imeytyminen suolistosta heikkoa. Päätös jatkaa rintaruokintaa tai keskeyttää se 24 tunnin ajaksi Gadovist-valmisteen annon jälkeen on lääkärin ja imettävän äidin harkittavissa.

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyden heikkenemiseen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ei merkityksellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Gadovist-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 6 300 potilaan tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia ( $\geq 0,5\%$ ) Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat päänsärky, pahoinvointi ja heitehuimaus.

Vakavimmat haittavaikutukset Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat sydämenpysähdys ja vaikea anafylaktoidinen reaktio (mukaan lukien hengityspysähdys ja anafylaktinen sokki).

Viiästyneitä anafylaktoideja reaktioita (tuntien tai jopa useamman päivän kuluttua) on havaittu harvoin (ks. kohta 4.4).

Suurin osa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Gadovist-valmisteen käytön yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa, jossa ne on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin. Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja sairauksiin liittyviä muita tiloja.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on ryhmitelty seuraavien yleisyysmääritelmien mukaan: yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$  ja harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen saaduissa raporteissa tunnistetut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei voitu arvioida, on listattu otsikon ”Tuntematon” alle.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 1: Kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset Gadovist-valmistetta käyttäneillä potilailla**

	Esiintymistiheys			
Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys / anafylaktoidi reaktio* <sup>#</sup> (esim. anafylaktoidi sokki <sup>§*</sup> ,		

	<b>Esiintymistiheys</b>			
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
		verekierron romahtaminen <sup>§*</sup> , hengityspysähdys <sup>§*</sup> , keuhkoedeema <sup>§*</sup> , bronkospasmi <sup>§</sup> , syanoosi <sup>§</sup> , suunielun turvotus <sup>§*</sup> , kurkunpään turvotus <sup>§</sup> , hypotensio*, kohonnut verenpaine <sup>§</sup> , rintakipu <sup>§</sup> , urtikaria, kasvojen turvotus, angioedeema <sup>§</sup> , sidekalvotulehdus <sup>§</sup> , silmäluomien turvotus <sup>§</sup> , punoitus, liikahikoilu <sup>§</sup> , yskä <sup>§</sup> , aivastelu <sup>§</sup> , polttava tunne <sup>§</sup> , kalpeus)		
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus Makuaistin häiriö Parestesia	Tajunnan menetys* Kouristelu Parosmia	
<b>Sydän</b>			Sydämen tiheälyöntisyys Sydämentykytys	Sydänpysähdys*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Hengenahdistus*		
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Pahoinvointi	Oksentelu	Kuiva suu	
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Eryteema Kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina) Ihottuma (mukaan lukien yleistyneet makulaariset ja papulaariset iho-oireet ja kutiava ihottuma)		Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF),
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Injisointipaikan reaktio <sup>0</sup> Lämmön tunne	Huonovointisuus Kylmyyden tunne	

\* Näistä haittavaikutuksista hengenvaarallisia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu

# Yksikään yksittäinen kliinisissä tutkimuksissa tunnistettu haittavaikutus, joka on lueteltu yliherkkyys-/anafylaktoidin reaktion alla, ei ollut yleisempi kuin harvinainen (paitsi urtikaria)

<sup>§</sup> Yliherkkyys-/anafylaktoideja reaktioita raportoitu ainoastaan valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitetuissa tiedoissa (esiintymistiheys ei ole tiedossa)

<sup>0</sup> Pistoskohdan reaktioita (erilaisia) kuvaavat seuraavat termit: pistoskohdan ekstravasaatio, pistoskohdan polttelu, pistoskohdan kylmyys, pistoskohdan kuumuus, pistoskohdan eryteema tai ihottuma, kipua pistoskohdassa, pistoskohdan verenpurkauma.

Allergiaan taipuvaiset potilaat saavat muita useammin yliherkkyysreaktioita.

Yksittäisiä nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) tapauksia on raportoitu Gadovist-valmisteen käytön yhteydessä (katso kohta 4.4).

Gadovist-valmisteen annon yhteydessä on havaittu munuaisten toimintaa kuvaavien arvojen vaihtelua mukaan lukien seerumin kreatiniinipitoisuuden kasvua.

#### Pediatriset potilaat

138 lapsipotilaalla (iältään 2-17 vuotta) ja 44 lapsipotilaalla (iältään 0 - < 2 vuotta) suoritettujen kahden faasin I/III kerta-annostutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.1) haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste kaiken ikäisillä lapsilla (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet) ovat yhdenmukaisiatunnetun aikuisten haittavaikutusprofiilin kanssa. Tämä on varmistettu yli 1 100 lapsipotilaalla faasin IV tutkimuksessa sekä markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Ihmisillä tutkittu maksimaalinen vuorokausiannos on 1,5 mmol gadobutrolia painokiloa kohti. Kliinisen käytön yhteydessä ei toistaiseksi ole raportoitu oireita yliannoksen aiheuttamasta myrkytyksestä.

Vahingossa otetun yliannoksen yhteydessä varotoimenpiteenä suositellaan sekä sydämen ja verisuonten toiminnan (EKG mukaan lukien) että munuaisten toiminnan seuranta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla Gadovist voidaan poistaa yliannostuksen yhteydessä hemodialyysin avulla. Kolmen hemodialyysikerran jälkeen noin 98 % varjoaineesta on poistunut elimistöstä. Kuitenkaan ei ole mitään todisteita siitä, että hemodialyysin käyttö soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisemiseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paramagneettiset kuvausaineet. ATC-koodi: V08C A09

#### Vaikutusmekanismi

Kontrastin tehostuminen magneettikuvauksessa perustuu gadobutroliin, joka on gadolinium(III):n ja makrosyklinen ligandi dihydroksi- hydroksimetyyli-propyyli-tetra-atsa-syklododekaani-triasetaattihapon (butroli) muodostama non-ioninen kompleksi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Gadobutrolin relaksiivisuus ihmisen verestä/plasmasta in vitro mitattuna fysiologisissa olosuhteissa ja kliinisesti merkitsevilla kenttävoimakkuuksilla (1,5 ja 3,0 T) on 3,47–4,97 l/mmol/sek.

Kliinisessä työssä käytettyinä annoksina gadobutrolin voimakas relaksiivisuus lyhentää protonien relaksaatioaikoja kudospisteessä.

Gadobutrolikompleksin säilyvyyttä on tutkittu in vitro fysiologisissa olosuhteissa (luonnollisessa ihmisen seerumissa, pH 7,4 ja 37 °C) 15 päivän aikana. Gadobutrolista vapautuneiden gadolinium-ionien määrät alittivat kvantitatiivisen analyysin rajan 0,1 mooliprosenttia gadoliniumin kokonaismäärästä, mikä on osoitus gadobutrolikompleksin hyvästä säilyvyydestä tutkituissa olosuhteissa.

#### Kliininen teho

Keskeisessä faasin III maksatutkimuksessa keskimääräinen herkkyys ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen oli 79 % ja tarkkuus 81 %, kun tarkasteltiin leesioiden löytymistä ja epäiltyjen pahanlaatuisten maksalesioiden luokittelua (potilaskohtainen analyysi).

Keskeisessä faasin III munuaistutkimuksessa keskimääräinen herkkyys oli 91 % (potilaskohtainen analyysi) ja 85 % (leesiokohtainen analyysi) luokiteltaessa pahan- ja hyvänlaatuisia munuaislesioita. Keskimääräinen tarkkuus potilaskohtaisessa analyysissä oli 52 % ja leesiokohtaisessa analyysissä vastaavasti 82 %.

Maksatutkimuksessa herkkyys parani 33 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn herkkyystulokseen ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), ja munuaistutkimuksessa vastaavasti 18 % (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi). Maksatutkimuksessa tarkkuus parani 9 %, kun verrataan ennen varjoaineen käyttöä saatua tulosta yhdistettyyn tarkkuustulokseen ennen ja jälkeen Gadovist-varjoainetehosteisen magneettikuvauksen (potilaskohtainen analyysi), kun taas munuaistutkimuksessa tarkkuus ei parantunut (sekä potilaskohtainen että leesiokohtainen analyysi).

Kaikki tulokset ovat sokkoutettujen tutkimusten keskimääräisiä tuloksia.

Intraindividuaalisessa vertailevassa vaihtovuorotutkimuksessa Gadovist-valmistetta verrattiin gadoteraattimeglumiiniin (kumpikin annos 0,1 mmol/kg) 132 potilaan aivojen neoplastisten leesioiden kuvantamisessa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli tehosteaineen – Gadovist-valmisteen tai gadoteraattimeglumiinin – asettaminen etusijalle sokkoutetun tulkitsijan keskimääräisen arvion mukaan. Gadovist-valmisteen paremmuudesta oli osoituksena p-arvo 0,0004. Tulosten mukaan Gadovist-valmiste asetettiin etusijalle 42 potilaan kohdalla (32 %), kun taas gadoteraattimeglumiini asetettiin etusijalle 16 potilaan kohdalla (12 %). Kumpaakaan tehosteainetta ei asetettu etusijalle 74 potilaan kohdalla (56 %).

Toissijaisista päätetapahtumista leesioiden suhteellinen osuus aivoissa (lesion-to-brain ratio) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi Gadovist-valmisteen kohdalla ( $p < 0,0003$ ). Gadovist-valmisteen tehostumaprosentti oli suurempi kuin gadoteraattimeglumiinin, ja sokkoutetun tulkitsijan kannalta ero oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,0003$ ).

Kontrasti-kohinasuhteen keskiarvo oli suurempi Gadovist-valmisteen käytön jälkeen (129) gadoteraattimeglumiinin käyttöön verrattuna (98). Tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

#### Pediatriiset potilaat

Kahteen faasin I/III kerta-annostutkimukseen osallistui 138 lapsipotilasta, jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen keskushermoston, maksan tai munuaisten magneettikuvaus (CE-MRI) tai varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA) sekä 44 lapsipotilasta (0 - < 2 vuotta), jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen rutiinitutkimus mihin tahansa kehon alueelle. Diagnostinen teho ja lisääntynyt diagnostinen luotettavuus osoitettiin kaikissa tutkituissa osatekijöissä, joita tutkimuksessa



arvioitiin. Lasten ikäryhmien välillä ei ollut eroa eikä verrattaessa aikuisiin. Gadovist oli hyvin siedettävissä tutkimuksissa, ja sen turvallisuus oli samanlainen kuin aikuisilla.

### Kliininen turvallisuus

Haittavaikutusten tyyppiä ja määrää Gadovist-valmisteeseen eri käyttöaiheisiin antamisen jälkeen arvioitiin laajassa kansainvälisessä prospektiivisessä, non-interventionitutkimuksessa (GARDIAN). Turvallisuutta tarkastelemaan potilasjoukkoon sisältyi 23 708 potilasta kaikista ikäryhmistä, mukaan lukien lapsia (n = 1 142, 4,8 %) ja iäkkäitä (n = 4 330, 18,3 % ikävuosien 65 ja < 80 väliltä, ja n = 526, 2,2 % ≥ 80-vuotiaita). Potilaiden ikä oli keskimäärin 51,9 vuotta.

Kaksisataakaksi potilasta (0,9 %) raportoi yhteensä 251 haittatapahtumaa, ja 170 (0,7 %) raportoi 215 tapahtumaa, jotka luokiteltiin haittavaikutuksiksi ja joista suurin osa (97,7 %) oli vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (0,3 %), oksentelu (0,1 %) ja huimaus (0,1 %). Haittavaikutusprosentti oli 0,9 % naisilla ja 0,6 % miehillä. Gadobutrolin eri annokset eivät vaikuttaneet haittavaikutusten yleisyyteen. Haittavaikutuksen saaneista 170 potilaasta neljälle (0,02 %) ilmaantui vakava haittatapahtuma, ja yksi tapahtuma (anafylaktinen sokki) johti kuolemaan. Pediatriisilla potilailla haittatapahtumia raportoitiin kahdeksalla lapsella 1 142 lapsipotilaasta (0,7 %). Kuuden lapsen haittatapahtumat luokiteltiin haittavaikutuksiksi (0,5 %).

### Munuaisten vajaatoiminta

Prospektiivisessä farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa (GRIP), jossa arvioitiin nefronisen systeemisen fibroosin (NSF) kehittymisen mahdollista riskiä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, Gadovist-valmisteeseen CE-MRI-kuvantamiseen hyväksytty vakioannos annettiin 908 potilaalle, joilla oli eriasteinen munuaisten vajaatoiminta. Kaikkia potilaita, mukaan lukien 234 potilasta, joilla oli vakava munuaisten vajaatoiminta (eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja jotka eivät olleet saaneet muita gadolinium-pohjaisia varjoaineita, seurattiin kahden vuoden ajan NSF-tautiin liittyvien löydösten ja oireiden varalta. Nefronista systeemistä fibroosia ei kehittynyt kenellekään tutkimukseen osallistuneista potilaista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen

Laskimonsisäisen annon jälkeen gadobutroli jakautuu nopeasti ekstrasellulaaritalaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä. Ihmisillä gadobutrolin farmakokinetiikka on annosriippuvainen. Korkeintaan 0,4 mmol/painokilo annetun gadobutroliannoksen jälkeen, plasmapitoisuus pienenee kaksivaiheisesti. Annoksella 0,1 mmol gadobutroliä painokiloa kohden mitattiin plasmassa keskimäärin 0,59 mmol/l gadobutroliä 2 minuuttia injektion jälkeen ja 60 minuuttia injektion jälkeen 0,3 mmol/l.

### Biotransformaatio

Metaboliitteja ei ole havaittavissa plasmassa tai virtsassa.

### Eliminaatio

Kahden tunnin kuluessa yli 50 % ja 12 tunnin kuluessa yli 90 % annetusta annoksesta on poistunut virtsassa keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 1,8 tuntia (1,3–2,1 tuntia) vastaten munuaisteitse tapahtuvaa eliminaationopeutta. Annoksen ollessa 0,1 mmol/kg gadobutroliä keskimäärin  $100,3 \pm 2,6$  % annoksesta erittyi 72 tunnin kuluessa antamisesta. Terveillä ihmisillä gadobutrolin munuaispuhdistuma on 1,1–1,7 ml/min/kg ja siten verrattavissa inuliinin munuaispuhdistumaan, mikä osoittaa että gadobutroli erittyy lähinnä glomerulusfiltraation kautta. Alle 0,1 % annoksesta eliminoituu ulosteen mukana.

## **Erityisryhmät**

### Pediatriiset potilaat

Gadobutrolin farmakokinetiikka on samanlainen alle 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla ja aikuisilla (ks. kohta 4.2).

Pediatriassa potilailla (alle 18 vuotta) on tehty kaksi faasin I/III kerta-annostutkimusta. Farmakokinetiikkaa arvioitiin 130:lla iältään 2–<18 -vuotiaalla pediatriassa potilaalla ja 43:lla alle 2-vuotiaalla pediatriassa potilaalla (mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet). Gadobutrolin farmakokinetiikka oli kaiken ikäisillä lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla johtaen samanlaisiin arvioihin pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävässä pinta-alassa (AUC-arvo), painon mukaisessa plasmapuhdittumassa ( $CL_{tot}$ ) ja jakaantumistilavuudessa ( $V_{ss}$ ) sekä myös eliminaation puoliintumisaikassa ja eritysnopeudessa. Noin 99 % (mediaani) annoksesta oli erittynyt virtsaan kuuden tunnin kuluessa (tämä tieto on saatu 2–<18-vuotiaiden ikäryhmästä).

#### Läkkäät potilaat (65-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Koska iän myötä munuaisten toiminnassa tapahtuu fysiologisia muutoksia, ikääntyneillä vapaaehtoisilla (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) systeeminen altistus lisääntyi noin 33 % (miehet) ja 54 % (naiset) ja terminaalinen puoliintumisaika noin 33 % (miehet) ja 58 % (naiset). Plasmapuhdistuma väheni vastaavasti noin 25 % (miehet) ja 35 % (naiset). Annettu annos poistui virtsan mukana kokonaan 24 tunnin kuluessa kaikilla vapaaehtoisilla, ja tässä ei ollut eroa ikääntyneiden ja muiden vapaaehtoisten välillä.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla gadobutrolin puoliintumisaika seerumissa on pitkittynyt glomerulusten hidastuneen suodattumisnopeuden vuoksi. Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika piteni 5,8 tuntiin kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min) ja se piteni edelleen 17,6 tuntiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). Seerumipuhdistuma väheni arvoon 0,49 ml/min/kg kohtalaista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min) ja arvoon 0,16 ml/min/kg vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). Annos oli poistunut kokonaan virtsan mukana lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 72 tunnin kuluessa. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vähintään 80 % annetusta annoksesta oli poistunut virtsan mukana 5 päivän kuluessa (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4).

Dialyysihoitoa tarvitsevilla potilailla gadobutroli oli poistunut lähes kokonaan seerumista kolmannen dialyysin jälkeen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisten farmakologista turvallisuutta, toistuvan annostelun toksisuutta ja genotoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella valmistesta ei ole erityistä vaaraa ihmisille.

Lääkkeen toistuva anto laskimoon lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hidasti rottien ja kaniinien sikiön kehitystä ja lisäsi rottien, kaniinien ja apinoiden sikiökuolleisuutta, kun kantavalle naaraalle annettiin annoksia, jotka olivat 8–16-kertaisia (kehon pinta-alan mukaan) tai 25–50-kertaisia (kehon painon mukaan) ihmisille annettuun diagnostiseen annokseen verrattuna. Tiedossa ei ole vaikuttaako kerta-annos samalla tavalla.

Kerta-annoksen ja toistuvan annoksen toksisuutta koskevat tutkimukset vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla eivät osoittaneet erityistä vaaraa käytössä kaikenikäisille lapsilla mukaan lukien täysiaikaiset vastasyntyneet ja imeväisikäiset.

Kun radioaktiivisesti merkittyä gadobutroliä annettiin laskimonsisäisesti imettäville rotille, vähemmän kuin 0,1 % annetusta annoksesta siirtyi maidon kautta poikasiin.

Rotilla oraalisien annosten jälkeen imeytyminen oli hyvin vähäistä, ja se oli noin 5 % virtsaan erittyneen annosfraktion perusteella.

Prekliinisissä sydän- ja verisuoniturvallisuutta selvittäneissä farmakologisissa tutkimuksissa on annetusta annoksesta riippuen havaittu ohimenevää verenpaineen kohoamista ja sydämen supistuvuuden lisääntymistä. Näitä vaikutuksia ei ole havaittu ihmisillä.

Ympäristötutkimukset ovat osoittaneet, että gadoliniumia sisältävien kuvausaineiden pitkäikäisyydestä ja kulkeutuvuudesta johtuen ne saattavat kulkeutua veteen ja sitä kautta mahdollisesti joutua pohjaveteen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumnatriumbutroli  
Trometamoli  
Kloorivetyhappo 1N (pH:n säätämiseen)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Avatun injektiopullon kesto aika:

Tutkimuksesta käyttämättä jäänyt injektioeste on hävitettävä. Kemialliseksi, fysikaaliseksi ja mikrobiologiseksi käytönaikaiseksi säilyvyudeksi on osoitettu 24 tuntia 20–25 °C:ssa. Mikrobiologiset seikat huomioiden valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, ovat käyttöön otetun liuoksen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi 2 ml, 7,5 ml, 15 ml tai 30 ml injektioestettä sisältävä injektiopullo (tyypin I lasi), jossa on tulppa (klooributyylikumi) ja sisä- ja ulkopuolelta lakatusta alumiinista sekä värillisestä polypropyleenistä valmistettu muovipäällys.

Yksi 65 ml injektioestettä sisältävä pullo (tyypin II lasi), jossa on tulppa (klooributyylikumi) ja sisä- ja ulkopuolelta lakatusta alumiinista sekä värillisestä polypropyleenistä valmistettu muovipäällys.

Pakkauskoot:

1 ja 3 injektiopulloa, jotka sisältävät 2 ml injektioestettä.  
1 ja 10 injektiopulloa, jotka sisältävät 7,5 ml, 15 ml tai 30 ml injektioestettä.  
1 ja 10 pulloa, jotka sisältävät 65 ml injektioestettä.

Sairaalapakkaus:

3 injektiopulloa, jotka sisältävät 2 ml injektioestettä  
10 injektiopulloa, jotka sisältävät 7,5, 15 tai 30 ml injektioestettä  
10 pulloa, jotka sisältävät 65 ml injektioestettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt varjoaine on hävitettävä. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljittämisen mahdollistava tarra (injektiopulloista/pulloista) tulee liimata potilasasiakirjaan, jotta käytetyn gadolinium-varjoaineen tarkka rekisteröinti olisi mahdollista. Käytetty annos pitää myös kirjata muistiin. Jos käytössä on sähköinen potilastietokanta, on potilaan tietoihin tallennettava valmisteen nimi, eränumero ja annos.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bayer Oy  
Pansiontie 47  
20210 Turku

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

15540

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 31.7.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.11.2010

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.9.2020