

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gadovist 1,0 mmol/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa/sylinteriampullissa

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).

5,0 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 3 023,6 mg gadobutrolia.
7,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4 535,4 mg gadobutrolia.
10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 6 047,2 mg gadobutrolia.
15 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 9 070,8 mg gadobutrolia.
20 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12 094,4 mg gadobutrolia.

15 ml:n sylinteriampulli sisältää 9 070,8 mg gadobutrolia.
20 ml:n sylinteriampulli sisältää 12 094,4 mg gadobutrolia.
30 ml:n sylinteriampulli sisältää 18 141,6 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 esitäytetyssä ruiskussa/sylinteriampullissa

Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1 603 mOsm/kg H₂O

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) potilailla, joilla erityisesti epäillään 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 määrittäystä.

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/kudostyyppistä riippuen).

T₁-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.

Lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Gadovist-valmistetta ei saa käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut tai siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

Esitäytetyt ruiskut:

Esitäytetty ruisku otetaan pakkauksesta ja valmistellaan käyttökuntoon vasta juuri ennen pistoksen antamista. Ruiskun kärjen suojus poistetaan juuri ennen käyttöä.

Sylinteriampullit:

Valmistetta saa antaa vain siihen koulutuksen saanut henkilökunta asiaankuuluvien menetelmin ja laittein. Varjoaineiden annossa tulee aina käyttää steriiliä menetelmää. Gadovist-valmisteen annossa tulee käyttää MEDRAD Spectris[®]-tyyppistä injektoria. Laitteen valmistajan ohjeita on noudatettava.

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 vain, jos tutkimustulos on olennainen 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

Injisoihtaessa Gadovist-valmistetta pieniin laskimoihin saattaa haittavaikutuksena 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-valmisteen käytöstä tehtävä erityisen huolellisen riskien ja hyötyjen arvioinnin jälkeen.

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

Yliherkkyyssreaktioiden 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-valmisteen antamista kaikilta potilailta pitäisi tutkia munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus laboratorikokeiden 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 m²). Maksansiirtopotilaat ovat erityisessä riskiryhmässä, koska heillä akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys on suuri.

Koska on mahdollista, että nefrogeenista systeemistä fibroosia saattaa esiintyä Gadovist-valmisteen 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-valmisteen antamisen jälkeen suoritettu hemodialyysi saattaa olla hyödyllinen Gadovist-valmisteen poistamisessa kehosta. Ei ole näyttöä siitä, että hemodialyysin aloittaminen potilailla, jotka eivät tavallisesti saa hemodialyysihoidoa, 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 tutkia 65-vuotiailta ja sitä vanhemmilta potilailta munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus.

Kouristusalttius

Kuten muiden gadoliinia 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).

Viivästyneitä 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

	Esiintyvyyksiä			
Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuuni-		Yliherkkyys /		

	Esiintyvyyksiheys			
Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tunte maton
Järjestelmä		anafylaktoidi reaktio* [#] (esim. anafylaktoidi sokki ^{§*} , verenkierron romahtaminen ^{§*} , hengityspysähdys ^{§*} , keuhkoedeema ^{§*} , bronkospasmi [§] , syanoosi [§] , suunielun turvotus ^{§*} , kurkunpään turvotus [§] , hypotensio*, kohonnut verenpaine [§] , rintakipu [§] , urtikaria, kasvojen turvotus, angioedeema [§] , sidekalvotulehdus [§] , silmäluomien turvotus [§] , punoitus, liikahikoilu [§] , yskä [§] , aivastelu [§] , polttava tunne [§] , kalpeus)		
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Makuuistin häiriö Parestesia	Tajunnan menetys* Kouristelu Parosmia	
Sydän			Sydämen tiheälyöntisyys Sydämentykytys	Sydänpysähdys*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus*		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	Kuiva suu	
Iho ja ihonalainen kudokos		Eryteema Kutina (mukaan lukien yleistynyt kutina) Ihottuma (mukaan lukien yleistyneet makulaariset ja papulaariset iho-oireet ja kutiava ihottuma)		Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF),
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injisointipaikan kipu Injisointipaikan reaktio ⁰ 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)

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

⁰ 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.

Pediatriiset 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 yhdenmukaisia tunnetun 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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Ihmisillä tutkittu maksimaalinen vuorokausiannos on 1,5 mmol gadobutroliä 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 seurantaa.

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 gadoliniumin(III) 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 merkitseville 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 kudostenesteessä.

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 maksaleesioiden 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.

Pediatriset potilaat

Kahteen faasiin 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 siedetty näissä tutkimuksissa, ja sen turvallisuus oli samanlainen kuin aikuisilla.

Klininen turvallisuus

Haittavaikutusten tyyppiä ja määrää Gadovist-valmisteen eri käyttöaiheisiin antamisen jälkeen arvioitiin laajassa kansainvälisessä prospektiivisessä, non-interventiontutkimuksessa (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-valmisteen 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 m²) 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 ± 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

Pediatriset potilaat

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

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

Iäkkäät (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 kuluttua 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 kuluttua. 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 lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa hidasti rottien ja kaniinien sikiön kehitystä ja lisäsi rottien, kaniinien ja apinoiden sikiökuolleisuutta vain, kun kantavalle naaralle 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 gadobutrolia annettiin laskimonsisäisesti imettäville rotille, vähemmän kuin 0,1 % annetusta annoksesta siirtyi maidon kautta poikasiin.

Rotilla oraalisen annon 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 (esitäytetty ruisku)
3 vuotta (sylinteriampulli)

Avatun injektioestepakkauksen 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 säilytysohjeita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasiset esitäytetyt ruiskut:

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylimumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylimumi), sisältää 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektioestettä.

Yksi 17 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylimumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylimumi), sisältää 15 ml injektioestettä.

Yksi 20 ml:n esitäytetty ruisku (tyypin I lasi), jossa on mäntätulppa (klooributyylimumi) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylimumi), sisältää 20 ml injektioestettä.

Muoviset esitäytetyt ruiskut:

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on mäntätulppa (silikonoitu bromobutyyli) ja ruiskun kärjen tiiviste (termoplastinen elastomeeri), sisältää 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektioneestettä.

Yksi 20 ml:n esitäytetty ruisku (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on mäntätulppa (silikonoitu bromobutyyli) ja ruiskun kärjen tiiviste (termoplastinen elastomeeri), sisältää 15 ml, 20 ml injektioneestettä.

Sylinteriampullit:

Yksi 65 ml:n sylinteriampulli (syklo-olefiinipolymeeri), jossa on tulppa (tyypin I polyisopreeni, silikoniöljyllä silikonoitu), ruiskun kärjen suojus (klooributyylikumi), kova ydin (polykarbonaatti), turvakorkki (polypropyleeni) ja yhdistäjä (polykarbonaatti), sisältää 15, 20 tai 30 ml injektioneestettä.

Pakkauskoot:

1 ja 5 esitäytettyä ruiskua

1 ja 5 sylinteriampullia

Sairaalapakkaus;

5 esitäytettyä ruiskua, sisältäen 5, 7,5, 10, 15, 20 ml injektioneestettä

5 esitäytettyä sylinteriampullia, sisältäen 15, 20, 30 ml injektioneestettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt Gadovist-valmiste on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Jäljittämisen mahdollistava tarra (esitäytetyistä ruiskuista/sylinteriampulleista) 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

16261

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 5.2.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.9.2020