1. LEGEMIDLETS NAVN

Gadovist 1,0 mmol/ml injeksjonsvæske, oppløsning
i ferdigfylt sprøyte/sylinderampulle

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 604,72 mg gadobutrol (tilsvarende 1,0 mmol gadobutrol med 157,25 mg gadolinium).
1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml inneholder 3023,6 mg gadobutrol,
1 ferdigfylt sprøyte med 7,5 ml inneholder 4535,4 mg gadobutrol,
1 ferdigfylt sprøyte med 10 ml inneholder 6047,2 mg gadobutrol,
1 ferdigfylt sprøyte med 15 ml inneholder 9070,8 mg gadobutrol,
1 ferdigfylt sprøyte med 20 ml inneholder 12 094,4 mg gadobutrol.

1 sylinderampulle med 15 ml inneholder 9070,8 mg gadobutrol,
1 sylinderampulle med 20 ml inneholder 12 094,4 mg gadobutrol,
1 sylinderampulle med 30 ml inneholder 18 141,6 mg gadobutrol.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 1 ml inneholder 0,00056 mmol (tilsvarer 0,013 mg) natrium (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte/sylinderampulle

Klar, fargeløs til svakt gul væske.

Fysikalsk-kjemiske egenskaper:
Osmolalitet ved 37 °C: 1603 mOsm/kg H_2O
Viskositet ved 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. Gadovist er indisert til voksne og barn i alle aldre (inkludert nyfødte født på termin) ved:

- Kontrastforsterkning ved kranial og spinal MR-undersøkelse.
- Kontrastforsterkning ved MR-undersøkelse av lever eller nyrer hos pasienter ved sterk mistanke om eller ved funn av fokale lesjoner med tanke på klassifisering av disse som benigne eller maligne.
- Kontrastforsterkning ved magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

Gadovist kan også brukes til MR-helkroppsundersøkelser av patologiske tilstander.
Det bedrer visualisering av unormale strukturer eller lesjoner, og bidrar til differensiering mellom friskt og patologisk vev.

Gadovist skal kun brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MR-avbildning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Gadovist skal bare administreres av helsepersonell med erfaring i kliniske MR-prosedyrer.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal kun administreres intravenøst.
Dosen administreres intravenøst som en bolusinjeksjon. Kontrastforsterket MR-undersøkelse kan startes umiddelbart (kort tid etter injeksjonen, avhengig av benyttede pulssekvenser og undersøkelsesprotokoll).

Optimal signalforsterking observeres under arteriell førstepassasje ved CE-MRA og i løpet av 15 minutter etter injeksjon av Gadovist ved CNS-indikasjoner (tiden er avhengig av type lesjon/vev).

T_1-vektede sekvenser er spesielt egnet ved kontrastforsterkede undersøkelser.

Intravaskulær administrasjon av kontrastmiddel bør, om mulig, foretas mens pasienten ligger. Etter injeksjonen bør pasienten holdes under observasjon i minst 30 minutter, da erfaringer med kontrastmidler viser at de fleste av bivirkninger oppstår i løpet av denne perioden (se pkt. 4.4).

Instruksjoner for bruk:

Dette produktet er kun til engangsbruk.
Dette legemidlet skal kontrolleres visuelt før bruk.
Gadovist skal ikke brukes dersom sterkt misfarget, inneholder partikler eller hvis beholderen er skadet.

Ferdigfylte sprøyter
Ferdigfylte sprøyter skal tas ut av emballasjen og klargjøres til injeksjon umiddelbart før bruk.
Beskyttelseshetten fjernes fra den ferdigfylte sprøyten umiddelbart før bruk.

Sylinderampuller
Administrering av kontrastmidlet skal gjøres av kvalifisert personell i tråd med gjeldende prosedyrer og med egnet utstyr.
Alle injeksjoner av kontrastmiddel krever steril teknikk.
Kontrastmidlet skal administreres ved hjelp av en injektor av typen MEDRAD Spectris®.
Instruksjonene fra utstyrsprodusenten må følges.

Dosering

Den laveste dosen som gir tilstrekkelig forsterkning for diagnostiske formål, skal brukes. Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overskride den anbefalte dosen per kg kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Voksne

CNS-indikasjoner
Anbefalt dose for voksne er 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Dette tilsvarer 0,1 ml/kg kroppsvekt av oppløsningen med konsentrasjonen 1,0 M.

Hvis det fremdeles foreligger sterk klinisk mistanke om en lesjon på tross av en normal MR-undersøkelse, eller mer nøyaktig informasjon kan påvirke behandlingen av pasienten, kan det gis ytterligere en injeksjon med inntil 0,2 ml/kg kroppsvekt innen 30 minutter etter første injeksjon.
En dose på 0,075 mmol gadobutrol per kg kroppsvekt (tilsvarende 0,075 ml Gadovist per kg kroppsvekt) kan gis som minimum for avbildning av CNS (se pkt. 5.1).

MR-helkroppsundersøkelse (med unntak av MRA)
Administrering av 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvekt er vanligvis tilstrekkelig til å gi svar på kliniske spørsmål.

CE-MRA
Bildeopptak av 1 bildefelt (FOV): 7,5 ml ved kroppsvekt <75 kg; 10 ml ved kroppsvekt ≥75 kg (tilsvarer 0,1-0,15 mmol/kg kroppsvekt)
Bildeopptak av >1 bildefelt (FOV): 15 ml ved kroppsvekt <75 kg; 20 ml ved kroppsvekt ≥75 kg (tilsvarer 0,2-0,3 mmol/kg kroppsvekt)

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon
Gadovist skal bare brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m^2) og hos pasienter i den perioperative fasen av levertransplantasjon etter nøye nytte/risikovurdering, og dersom informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelser uten kontrast (se pkt. 4.4). Dersom det er nødvendig å bruke Gadovist, bør dosen ikke overskride 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med Gadovist bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Pediatrisk populasjon
Til barn i alle aldre (inkludert nyfødte født på termin) er anbefalt dose 0,1 mmol gadobutrol per kg kroppsvekt (tilsvarer 0,1 ml Gadovist per kg kroppsvekt) for alle indikasjoner (se pkt. 4.1).

Nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år
Pga. umoden nyrefunksjon hos nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år, skal Gadovist kun brukes hos disse pasientene etter nøye vurdering med en dose som ikke overskrider 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med Gadovist bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Eldre (65 år og eldre)
Dosejustering er ikke nødvendig. Det bør utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Injeksjon av Gadovist i tynne årer, gir mulighet for bivirkninger som rødme og hevelser.

De vanlige sikkerhetskravene for MR-undersøkelser, særlig utelukkelse av ferromagnetiske stoffer, gjelder også ved bruk av Gadovist.

Gadobutrol må ikke brukes intratekalt. Alvorlige, livstruende og dødelige tilfeller, primært med nevrologiske reaksjoner (f.eks. koma, encefalopati, anfall), er rapportert ved intratekal bruk.

Overfølsomhetsreaksjoner eller andre idiosynkratiske reaksjoner
Som for andre intravenøse kontrastmidler, kan Gadovist være forbundet med anafylaktoide/overfølsomhets- eller andre idiosynkratiske reaksjoner (f.eks. akutt lungesviktsyndrom / lungeødem med og uten sammenheng med overfølsomhetsreaksjoner), karakterisert ved kardiovaskulære, respiratoriske eller kutane manifestasjoner som kan omfatte alvorlige reaksjoner, inkludert sjokk. Pasienter med kardiovaskulær sykdom er generelt mer mottakelige for alvorlige eller til og med fatale utfall av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner.

Risiko for overfølsomhetsreaksjoner kan være økt ved:
- tidligere reaksjon mot kontrastmidler
- bronkialastma i anamnesen
- allergiske reaksjoner i anamnesen

Hos pasienter som er disponert for allergi, bør en avgjørelse vedrørende bruk av Gadovist tas etter nøye vurdering av nytte/risiko.
De fleste av disse reaksjonene oppstår innen en halv time etter administrering. Observasjon av pasienten etter prosedyren er derfor anbefalt.

Legemidler til behandling av overfølsomhet eller andre idiosynkratiske reaksjoner samt beredskap for førstehjelpstiltak er nødvendig (se pkt. 4.2).
Forsinkede reaksjoner (fra timer til dager) er sjeldent observert (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon
Før administrering av Gadovist bør alle pasienter kartlegges for nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorieundersøkelser.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert i forbindelse med bruk av enkelte gadoliniumbaserte kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR <30 ml/minutt/1,73 m^2). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er spesielt utsatt ettersom insidensen av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter i perioperativ levertransplantasjonsfase bør Gadovist kun brukes etter nøye nytte/risikovurdering og dersom den diagnostiske informasjonen er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelse uten kontrast, ettersom det er en risiko for at NSF kan oppstå ved bruk av Gadovist.

Hemodialyse kort tid etter administrering av Gadovist kan være nyttig for å fjerne Gadovist fra kroppen. Det foreligger ikke data som støtter igangsetting av hemodialyse for å forebygge eller behandle NSF hos pasienter som ikke allerede får hemodialysebehandling.

Nyfødte og spedbarn
Pga. umoden nyrefunksjon hos nyfødte opptil 4 uker og barn opptil 1 år, skal Gadovist kun brukes hos disse pasientene etter nøye vurdering.

Eldre
Det er spesielt viktig å undersøke pasienter på 65 år og eldre for nedsatt nyrefunksjon, da nyreclearance av gadobutrol kan være redusert hos eldre.

Sykdom med krampeanfall

Som for andre kontrastmidler med gadolinium, må spesielle forholdsregler tas hos pasienter med lav terskel for krampeanfall.

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose (basert på gjennomsnittlig mengde som gis til en person på 70 kg), dvs. praktisk talt "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Data på bruk av gadolinium-baserte kontrastmidler, inkludert gadobutrol hos gravide kvinner er begrenset. Gadolinium kan krysse placenta. Det er ukjent om eksponering for gadolinium er assosiert med bivirkninger hos fosteret. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet ved gjentatte høye doser (se pkt. 5.3). Gadovist skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadobutrol nødvendig.

Amming
Kontrastmidler som inneholder gadolinium skilles ut i svært små mengder i morsmelk (se pkt. 5.3). Da mengdene som skilles ut i morsmelken er små og absorpsjonen i tarmen er dårlig, er det ved kliniske doser ikke forventet noen effekt på spedbarnet. Legen bør i samarbeid med kvinnen som ammer vurdere om ammingen skal fortsette eller om den må opphøre i 24 timer etter avsluttet administrering av Gadovist.

Fertilitet
Dyrestudier indikerer ikke nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Den totale sikkerhetsprofilen til Gadovist er basert på data fra mer enn 6300 pasienter i kliniske studier, og fra overvåking etter markedsføring.

De hyppigst (≥0,5 %) observerte bivirkningene hos pasienter som får Gadovist er hodepine, kvalme og svimmelhet.

De alvorligste bivirkningene hos pasienter som får Gadovist er hjertestans, akutt lungesviktsyndrom / lungeødem og alvorlige anafylaktoide reaksjoner (inkludert respirasjonsstans og anafylaktisk sjokk).

Forsinkede anafylaktoide eller andre idiosynkratiske reaksjoner (timer eller inntil flere dager senere) er observert i sjeldne tilfeller (se pkt. 4.4).

De fleste bivirkningene var av mild til moderat intensitet.

Bivirkningene observert med Gadovist er vist i tabellen nedenfor. De er klassifisert i henhold til organklassesystem (MedDRA). Den mest egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og beslektede tilstander.

Bivirkningene fra kliniske studier er klassifisert i henhold til frekvenser.
Frekvensene er definert som følger: vanlige: ≥1/100 til <1/10, mindre vanlige: ≥1/1000 til <1/100, sjeldne: ≥1/10 000 til <1/1000. Bivirkningene som kun er sett ved overvåkning etter markedsføring og med en hyppighet som ikke kan anslås, er angitt under "ikke kjent".

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved overvåkning etter markedsføring hos pasienter som er behandlet med Gadovist.

	Frekvens			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet/ anafylaktoid reaksjon *[#](f.eks. anafylaktoid sjokk, sirkulasjonsstans[§]*, respirasjonsstans[§]*, bronkospasme[§], cyanose[§], orofaryngeal hevelse[§]*, laryngealt ødem[§], hypotensjon*, økt blodtrykk[§], brystsmerter[§], urtikaria, ansiktsødem, angioødem[§], konjunktivitt[§], øyelokkødem, flushing, hyperhidrose[§], hoste[§], nysing[§], brennende følelse[§], pallor[§])		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Dysgeusi Parestesi	Tap av bevissthet* Kramper Parosmi	
Hjertesykdommer			Takykardi Palpitasjoner	Hjertestans[*]
Sykdommer i respirasjonsorganer,		Dyspné*		Akutt lungesviktsyndrom

	Frekvens			
Organklassesystem	**Vanlige**	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Ikke kjent**
thorax og mediastinum				(ARDS)*[1] Lungeødem*[1]
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast	Munntørrhet	
Hud- og underhuds-sykdommer		Erytem Pruritus (inkludert generalisert pruritus) Utslett (inkludert generalisert, makuløst, papuløst, pruritisk utslett)		Nefrogen systemisk fibrose (NSF)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjon på injeksjonsstedet[0] Varmefølelse	Malaise Kuldefølelse	

[1] *Disse bivirkningene er rapportert med og uten sammenheng med overfølsomhetsreaksjoner.*

* Livstruende og/eller fatale følger av denne bivirkningen har vært rapportert.

Ingen individuelle bivirkningssymptomer angitt som anafylaktoide/overfølsomhetsreaksjoner i kliniske studier hadde større frekvens enn sjelden (unntatt urtikaria).

§ Overfølsomhets/anafylaktoide reaksjoner er kun sett ved overvåkning etter markedsføring (frekvens ikke kjent).

[0] Reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer) omfatter følgende: Ekstravasasjon på injeksjonsstedet, brennende følelse på injeksjonsstedet, kuldefølelse på injeksjonsstedet, varmefølelse på injeksjonsstedet, erytem eller utslett på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, hematom på injeksjonsstedet.

Pasienter med allergisk predisposisjon får oftere hypersensitivitetsreaksjoner enn andre.

Enkelttilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert ved bruk av Gadovist (se pkt. 4.4).

Etter administrering av Gadovist er det sett svingninger i parametre for nyrefunksjon, inkludert økt kreatinin i serum.

Pediatrisk populasjon

Basert på to enkeltdose fase I/III-studier med 138 personer i alderen 2-17 år og 44 personer i alderen 0-<2 år (se pkt. 5.1) er frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn i alle aldre (inkludert nyfødte født på termin) konsistent med den kjente bivirkningsprofilen hos voksne. Dette er bekreftet i en fase IV-studie med >1000 pediatriske pasienter og overvåking etter markedsføring.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Maksimal daglig enkeltdose testet på mennesker er 1,5 mmol gadobutrol/kg kroppsvekt.
Ingen tegn på forgiftning fra overdose har hittil vært rapportert ved klinisk bruk.

Ved utilsiktet overdosering anbefales profylaktiske tiltak som kardiovaskulær monitorering (inkludert EKG) og kontroll av nyrefunksjon.

Ved overdosering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, kan Gadovist fjernes ved hemodialyse. Etter tre runder med hemodialyse er ca. 98 % av virkestoffet fjernet fra kroppen. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at hemodialyse er egnet til forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paramagnetiske kontrastmidler, ATC–kode: V08CA09

Virkningsmekanisme
Kontrastforsterkingen medieres av gadobutrol, det ikke-ioniske komplekset som består av gadolinium (III), og den makrosykliske liganden dihydroksy(hydroksymetylpropyl)tetraazasyklododekantrieddiksyre (butrol).

Farmakodynamiske effekter
Relaksiviteten til gadubutrol, målt *in vitro* i blod/plasma hos mennesker ved fysiologiske forhold og med klinisk relevante styrker på feltet (1,5 og 3,0 T), er i området 3,47 – 4,97 liter/mmol/sekund.

I kliniske doser gir den uttalte relaksiviteten for gadobutrol en forkortet relaksasjonstid for protoner i vevsvæske.

Stabiliteten av gadobutrol-komplekset er undersøkt *in vitro* ved fysiologiske forhold (i nativt humant serum, ved pH 7,4 og 37 °C) i en periode på 15 dager. Mengden gadoliniumioner som frigis fra gadubutrol var under kvantifiseringsgrensen på 0,1 % mol av totalt gadolinum, noe som viser høy stabilitet av gadubutrol-komplekset under testforholdene.

Klinisk effekt
I en pivotal fase III-studie på lever var den gjennomsnittlige sensitiviteten ved kombinert pre- og post-kontrastforsterket MR-undersøkelse for pasienter behandlet med Gadovist 79 % og spesifikt 81 % for påvisning av lesjoner og klassifisering av mistenkte maligne leverlesjoner (pasientbasert analyse).

I en pivotal fase III-studie på nyre var den gjennomsnittlige sensitiviteten 91 % (pasientbasert analyse) og 85 % (lesjonsbasert analyse) for klassifisering av maligne og benigne nyrelesjoner. Den gjennomsnittlige spesifisiteten ved pasientbasert analyse var 52 % og ved lesjonsbasert analyse 82 %.

Økningen i sensitivitet fra pre-kontrastforsterket til post-kontrastforsterket MR-undersøkelse for pasienter behandlet med Gadovist var 33 % i leverstudien (pasientbasert analyse), og 18 % i nyrestudien (pasientbasert analyse og lesjonsbasert analyse). Økningen i spesifisiteten fra pre-kontrastforsterket til kombinert pre- og postkontrastforsterket MR-undersøkelse var 9 % i lever-studien (pasientbasert analyse), mens det ikke var noen økning i spesifisiteten i nyrestudien (pasientbasert analyse og lesjonsbasert analyse).
Alle resultatene over er gjennomsnittlige resultater som er oppnådd i blindede studier.

I en intraindividuell, crossover sammenligningsstudie ble Gadovist sammenlignet med gadoteratmeglumin (begge ved 0,1 mmol/kg) i visualiseringen av neoplastiske forsterkede lesjoner i hjernen hos 132 pasienter. Primært endepunkt for effekt var en samlet helhets preferanse for enten Gadovist eller gadoteratmeglumin i en median blindet vurdering. Det ble vist at Gadovist hadde bedre effekt med en p-verdi på 0,0004. Preferanse ble vist for Gadovist for 42 pasienter (32 %) sammenlignet med en helhets preferanse for gadoteratmeglumin for 16 pasienter (12 %). For 74 pasienter (56 %) ble det ikke vist noen preferanse for det ene eller det andre kontrastmidlet.
For de sekundære variablene ble det vist at "lesion-to-brain ratio" var signifikant høyere for Gadovist ($p < 0,0003$). Prosentvis forsterkning var høyere med Gadovist enn med gadoteratmeglumin, med en statistisk signifikant forskjell i den blinde vurderingen ($p < 0,0003$).
For "contrast-to-noise ratio" ble det vist høyere gjennomsnittverdi etter bruk av Gadovist (129) sammenlignet med gadoteratmeglumin (98). Forskjellen var ikke statistisk signifikant.

I en studie designet som en intra-individuell kryssover-sammenligning, ble en redusert dose på 0,075 mmol/kg gadobutrol sammenlignet med en standarddose på 0,1 mmol/kg gadoteratmeglumin for kontrastforsterket MR av CNS hos 141 pasienter med forsterkende CNS-lesjoner på gadoteratmeglumin-forsterket MR. De primære variablene inkluderte forbedring av lesjonskontrast, lesjonsmorfologi og lesjonsavgrensning. Bildene ble analysert av tre uavhengige blindede lesere. Det ble vist at gadobutrol ved 0,075 mmol/kg sammenlignet med gadoteratmeglumin 0,1 mmol/kg ikke vist noen preferanse for det ene eller det andre kontrastmidlet for alle tre primærvariablene (minst 80 % av effekten beholdt) basert på gjennomsnittlig leser. Gjennomsnittlig antall lesjoner påvist av gadobutrol (2,14) og gadoterat (2,06) var like.

Pediatrisk populasjon
Det er utført to enkeltdose, fase I/III-studier med 138 pediatriske personer med planlagt kontrastforsterket MR-undersøkelse av CNS, lever og nyrer eller kontrastforsterket magnetisk resonansangiografi, og med 44 personer i alderen 0-<2 år (inkludert nyfødte født på termin) med planlagt kontrastforsterket MR-undersøkelse av en kroppsdel. Diagnostisk effekt og økt diagnostisk konfidens ble vist for alle parametre som ble vurdert i studiene, og det var ingen forskjell mellom de pediatriske aldersgruppene, eller sammenlignet med voksne. Gadovist ble godt tolerert i disse studiene, med samme sikkerhetsprofil for gadobutrol som hos voksne.

Klinisk sikkerhet:
Type og frekvens av bivirkninger etter administrering av Gadovist ved ulike indikasjoner ble undersøkt i en stor, internasjonal, prospektiv ikke-intervensjonsstudie (GARDIAN). Sikkerhetspopulasjonen besto av 23 708 pasienter i alle aldersgrupper, inkludert barn (n = 1142; 4,8 %) og eldre (n = 4330; 18,3 % i alderen 65 til <80 og n = 526; 2,2 % av pasienter ≥80 år). Median alder var 51,9 år.
202 pasienter (0,9 %) meldte inn totalt 251 bivirkninger, og 170 (0,7 %) meldte inn 215 hendelser som ble kategorisert som uønskede legemiddelrelaterte reaksjoner (ADRs), der de fleste (97,7 %) av disse var av mild til moderat intensitet.
De mest vanlige rapporterte legemiddelrelaterte reaksjonene var kvalme (0,3 %), oppkast (0,1 %) og svimmelhet (0,1 %). Frekvensen av legemiddelrelaterte reaksjoner var 0,9 % hos kvinner og 0,6 % hos menn. Det var ingen forskjell på frekvensen av legemiddelrelaterte reaksjoner med hensyn til dosen gadobutrol. 4 av 170 pasienter

med legemiddelrelaterte reaksjoner (0,02 %) fikk en alvorlig bivirkning, der én hendelse (anafylaktisk sjokk) ga dødelig utfall.
I den pediatriske populasjonen ble det rapportert bivirkninger hos 8 av 1142 (0,7 %) barn. Hos 6 av barna ble disse bivirkningene klassifisert som legemiddelrelaterte reaksjoner (0,5 %).

Nedsatt nyrefunksjon:
I en prospektiv farmakoepidemiologisk studie (GRIP) designet for å vurdere hvor stor potensiell risiko det var for å utvikle nefrogen systemisk fibrose (NSF) hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, mottok 908 pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon standarddosen med Gadovist godkjent for kontrastforsterket MR-undersøkelse.
Alle pasienter, inkludert 234 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR <30 ml/minutt/1,73 m^2) som ikke hadde mottatt andre gadoliniumholdige legemidler, ble fulgt opp i en periode på 2 år for tegn og symptomer på NSF. Ingen pasienter som var inkludert i studien utviklet NSF.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon
Etter intravenøs administrasjon fordeles gadobutrol raskt ekstracellulært. Plasmaproteinbindingen er minimal. Farmakokinetikken til gadobutrol i mennesker er doseproporsjonal. Ved doser på opptil 0,4 mmol gadobutrol/kg kroppsvekt reduseres plasmanivået bifasisk. Ved en dose på 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvekt ble gjennomsnittlig 0,59 mmol gadobutrol/l plasma målt 2 minutter etter injeksjon og 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minutter etter injeksjon.

Biotransformasjon
Ingen metabolitter er målt i plasma eller urin.

Eliminasjon
Etter 2 timer var mer enn 50 % av tilført dose utskilt via urin, og etter 12 timer var mer enn 90 % av tilført dose utskilt via urin med gjennomsnittlig terminal halveringstid på 1,8 timer (1,3 til 2,1 timer), som tilsvarer utskillelseshastigheten i nyrene. Ved en dose på 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvekt ble gjennomsnittlig 100,3 ± 2,6 % av dosen utskilt i løpet av 72 timer etter administrasjon. Hos friske individer er renal clearance for gadobutrol 1,1 til 1,7 ml min^{-1} kg^{-1}, og kan dermed sammenlignes med renal clearance for inulin, noe som peker mot det faktum at gadobutrol utskilles primært ved glomerulusfiltrasjon. Under 0,1 % av dosen blir utskilt via feces.

Karakteristikker hos spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til gadobutrol i den pediatriske populasjonen <18 år er tilsvarende den hos voksne (se pkt. 4.2).
Det er utført to enkeltdose, fase I/III-studier med 138 pediatriske pasienter <18 år . Farmakokinetikken ble vurdert hos 130 pediatriske pasienter i alderen 2- <18 år og hos 43 pediatriske pasienter <2 år (inkludert nyfødte født på termin).

Det ble vist at den farmakokinetiske profilen for gadobutrol hos barn i alle aldre er tilsvarende den hos voksne, noe som gir tilsvarende verdier for arealet under kurven (AUC), plasmaclearance normalisert til kroppsvekt (Cl_{tot}) og distribusjonsvolum (V_{ss}), samt eliminasjonshalveringstid og utskillingshastighet.
Ca. 99 % (medianverdi) av dosen ble gjenfunnet i urin innen 6 timer (denne informasjonen ble funnet for aldersgruppen fra 2-<18 år).

Eldre (65 år og eldre)
Pga. fysiologiske forandringer i nyrefunksjon med økende alder, økte systemisk eksponering med ca. 33 % (menn) og 54 % (kvinner) og terminal halveringstid med ca. 33 % (menn) og 58 % (kvinner) hos eldre, friske frivillige (65 år og eldre). Plasmaclearance reduseres med henholdsvis ca. 25 % (menn) og 35 % (kvinner). Etter 24 timer var hele dosen som ble administrert gjenfunnet i urinen hos alle frivillige, og det var ingen forskjell mellom eldre og yngre friske frivillige.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er halveringstiden for gadobutrol i serum forlenget pga. redusert glomerulær filtrasjon. Gjennomsnittlig terminal halveringstid var forlenget til 5,8 timer hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/minutt) og ytterligere forlenget til 17,6 timer hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} < 30$ ml/minutt) og som ikke fikk dialyse. Gjennomsnittlig clearance i serum var redusert til 0,49 ml/minutt/kg hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/minutt) og til 0,16 ml/minutt/kg hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($CL_{CR} < 30$ ml/minutt) og som ikke fikk dialyse. Hele dosen ble gjenfunnet i urinen innen 72 timer hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble ca. 80 % av administrert dose gjenfunnet i urinen innen 5 dager (se også pkt. 4.2 og 4.4).
Hos pasienter med behov for dialyse, ble gadobutrol nesten fullstendig fjernet fra serum etter tredje dialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av farmakologisk sikkerhet, gjentatt dosetoksisitet og gentoksisitet.

Gjentatt intravenøs behandling ved reproduksjonstoksikologiske studier førte til en retardasjon i fosterutviklingen hos rotter og kaniner, og en økning i embryodødeligheten hos rotter, kaniner og aper ved dosenivåer som var 8–16 ganger (basert på arealet av kroppsoverflaten) eller 25–50 ganger (basert på kroppsvekt) over den diagnostiske dosen hos mennesker. Det er ikke kjent om disse virkningene også kan fremkalles ved én enkel administrasjon.

Toksisitetsstudier med enkeltdoser og gjentatt dosering hos neonatale og juvenile rotter viste ingen spesiell risiko for bruk hos barn i alle aldre, inkludert nyfødte født på termin og spedbarn.

Da radioaktivt merket gadobutrol ble gitt intravenøst til ammende rotter, ble mindre enn 0,1 % av gitt dose overført til avkommet via melk.

Hos rotter er absorpsjonen etter oral administrering svært liten og utgjør ca. 5 % basert på andelen av dosen som utskilles i urinen.

I prekliniske kardiovaskulære farmakologiske sikkerhetsstudier ble forbigående økning i blodtrykk og hjertets kontraktilitet observert, avhengig av administrert dose. Disse effektene er ikke observert hos mennesker.

Miljøundersøkelser har vist at persistens og mobilitet av gadoliniumholdige kontrastmidler indikerer et potensiale for distribusjon i vannsøylen og muligens i grunnvann.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kalsiumnatriumbutrol
Trometamol

Saltsyre 1 N (pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, bør dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år (ferdigfylt sprøyte)
3 år (sylinderampulle)

Holdbarhet etter at beholderen er åpnet første gang:
Injeksjonsoppløsning som ikke ble benyttet i én undersøkelse må kasseres. I bruk er det vist 24 timers kjemisk, fysisk og mikrobiologisk stabilitet ved 20-25 ˚C. Fra et mikrobiologisk ståsted bør produktet benyttes umiddelbart. Dersom det ikke benyttes umiddelbart er oppbevaringstid og forhold før bruk brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter første åpning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassprøyter:
Én 10-ml ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med sprøytestempel (klorbutylelastomer) og beskyttelseshette (klorbutylelastomer) inneholder 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Én 17-ml ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med sprøytestempel (klorbutylelastomer) og beskyttelseshette (klorbutylelastomer) inneholder 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Én 20-ml ferdigfylt sprøyte (type I-glass) med sprøytestempel (klorbutylelastomer) og beskyttelseshette (klorbutylelastomer) inneholder 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Plastsprøyter:
Én 10-ml ferdigfylt sprøyte (syklisk olefinpolymer) med sprøytestempel (silikonisert brombutyl) og beskyttelseshette (termoplastelastomer), inneholder 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Én 20-ml ferdigfylt sprøyte (syklisk olefinpolymer) med sprøytestempel (silikonisert brombutyl) og beskyttelseshette (termoplastelastomer), inneholder 15 ml, 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Sylinderampuller:
En 65 ml sylinderampulle (syklisk olefinpolymer) med sprøytestempel (polyisopren type 1, silikonisert med silikonolje), beskyttelseshette (klorbutylelastomer), en hard kjerne (polykarbonat), en sikkerhetshette (polypropylen) og en skrue (polykarbonat) inneholder 15 ml, 20 ml eller 30 ml oppløsning.

Pakningsstørrelser på:
1 og 5 ferdigfylte sprøyter
1 og 5 sylinderampuller

Sykehuspakning:
5 ferdigfylte sprøyter med 5 ml, 7,5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml injeksjonsvæske, oppløsning
5 sylinderampuller med 15 ml, 20 ml, 30 ml injeksjonsvæske, oppløsning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

All oppløsning som blir til overs etter en undersøkelse, skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den avrivbare sporingsetiketten på den ferdigfylte sprøyten/sylinderampullen skal festes i pasientjournalen for nøyaktig registrering av det gadoliniumbaserte kontrastmidlet som er brukt. Anvendt dose skal også registreres. Dersom det brukes elektronisk pasientjournal skal preparatnavn, batchnummer og dose legges inn i pasientjournalen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-7978

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

28.02.2001/24.01.2010

10. OPPDATERINGSDATO

24.07.2025