

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:a gadobutrolia, joka sisältää 157,25 mg gadoliniumia).

5,0 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 3023,6 mg gadobutrolia.

7,5 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4535,4 mg gadobutrolia.

10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 6047,2 mg gadobutrolia.

15 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 9070,8 mg gadobutrolia.

20 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 12094,4 mg gadobutrolia.

15 ml:n sylinteriampulli sisältää 9070,8 mg gadobutrolia.

20 ml:n sylinteriampulli sisältää 12094,4 mg gadobutrolia.

30 ml:n sylinteriampulli sisältää 18141,6 mg gadobutrolia.

1 ml sisältää 0,00056 mmol (vastaten 0,013 mg) natriumia (katso kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa/sylinteriampullissa
Kirkas, väritön tai heikosti kellertävä liuos.

Fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:ssa: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositeetti 37 °C:ssa: 4,96 mPa·s

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan diagnostiseen käyttöön. Gadovist on tarkoitettu aikuisten, nuorten ja 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten seuraaviin tutkimuksiin:

- pään ja selkärangan magneettikuvaus (MRI).
- 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.
- magneettiangiografia (MRA).

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.

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.

Esitötetyt ruiskut:

Esitötetty 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

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.

Maksan ja munuaisten magneettikuvaus:

Annossuositus aikuisille on 0,1 mmol painokiloa kohti (mmol/kg). Tämä vastaa 0,1 ml/kg 1,0 M liuosta.

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).

Eritvisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Gadovist-valmistetta tulisi käyttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus < 30 ml/min/1,73m²), 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 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille on 0,1 mmol Gadovist-valmistetta painokiloa kohti (tämä vastaa 0,1 ml Gadovist-valmistetta painokiloa kohti) kaikissa käyttöaiheissa (ks. kohta 4.1).

Gadovist-valmisteen käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

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 apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

- Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien anafylaktoideja reaktioita aina sokkiin asti, on havaittu Gadovist-valmisteen annon jälkeen. Jotta hätätilanteissa voidaan toimia välittömästi, on lääkityksen ja välineistön (esim. intubaatioputki ja ventilaattori) oltava tutkimusta tehtäessä käsillä.

Yliherkkyysreaktiot eivät ole ennustettavissa, mutta yliherkkyyttä voi esiintyä useammin potilailla, joilla on allergista taipumusta, kuin niillä, joilla tällaista taipumusta ei ole. Joissakin harvinaisissa tapauksissa on havaittu viivästyneitä anafylaktoideja reaktioita (tuntien tai päivien kuluttua).

- Heikentynyt munuaisten toiminta

Ennen Gadovist -valmisteen antamista kaikilta potilailta pitäisi tutkia munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus laboratoriotestien avulla.

Joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä on raportoitu nefrogeenistä 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 nefrogeenistä 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 nefrogeenistä systeemistä fibroosia.

- 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 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.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Gadovist-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 4500 potilaan tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen saatuihin tietoihin.

Yleisimmin havaittuja haittavaikutuksia ($\geq 0,5$ %) Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat päänsärky, pahoinvointi, pistoskohdan reaktiot, makuaistin häiriöt ja lämmön tunne.

Vakavimmat haittavaikutukset Gadovist-valmistetta saaneilla potilailla ovat sydämenpysähdys, hengityspysähdys ja anafylaktoidi 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.

Kliinissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on ryhmitelty seuraavien yleisyysmääritelmien mukaan: yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$, melko harvinaiset: $\geq 1/1000$, $< 1/100$ 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

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyksiheys			
	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Immuuni-järjestelmä			Yliherkkyys / anafylaktoidi reaktio (esim. anafylaktoidi sokki ^{§*} , verenkierron romahtaminen ^{§*} , hengityspysähdys ^{§*} , bronkospasmi [§] , syanoosi [§] , suunielun turvotus ^{§*} , kurkunpään turvotus [§] , hypotensio [*] , kohonnut verenpaine [§] , rintakipu [§] , urtikaria, kasvojen turvotus [§] , angioedeema [§] , sidekalvotulehdus [§] , silmäluomien turvotus [§] , punoitus, liihakikoilu [§] , yskä [§] , aivastelu [§] , polttava tunne [§] , kalpeus)	Anafylaktoidi sokki
Hermosto	Päänsärky	Huimaus Makuuain häiriö Parestesia	Tajunnan menetys Kouristelu Parosmia	
Sydän			Sydämen tiheälyöntisyys Sydämentykytys	Sydänpysähdys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Hengenahdistus *		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Oksentelu	Kuiva suu	

Elinjärjestelmä	Esiintyvyyksiheys			
	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	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	

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

* Hengenvaarallisia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu

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 yliherkkyyssreaktioita.

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

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

Kontrastin tehostuminen magneettikuvauksessa perustuu gadobutroliin, joka on gadoliniumin(III) ja makrosyklinen ligandi dihydroksi- hydroksimetyylipropyyli-tetra-atsa-syklododekaani-triasetaattihapon (butroli) muodostama non-ioninen kompleksi.

Kliinisessä työssä käytettyinä annoksina gadobutroli lyhentää protonien relaksaatioaikoja kudostesteissä. Arvoilla 0,47 T (20 MHz), pH 7 ja 40 °C, paramagneettinen vaikutus (relaksiiivisuus) määriteltynä T₁-relaksaatioaikana mitattuna plasmasta on noin 5,6 l/mmol/s ja T₂-relaksaatioaika on noin 6,5 l/mmol/sek. Alueella 0,47–2,0 T-relaksiiivisuus on vain vähäisessä määrin riippuvainen magneettikentän voimakkuudesta.

Gadobutroli ei läpäise intaktia veri-aivoestettä eikä niin ollen kerry terveeseen aivokudokseen eikä leesioihin, joissa veri-aivoeste on normaali. Kudosten paikallisen gadobutrolipitoisuuden ollessa suuri T₂ -vaikutus heikentää signaalin intensiteettiä.

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 varjoainen 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 varjoainen 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.

140 lapsipotilasta (2–17 vuotta) osallistui faasin I/III kerta-annostutkimukseen, jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen keskushermoston, maksan tai munuaisten magneettikuvaus (CE-MRI) tai varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA). Diagnostinen teho ja lisääntynyt diagnostinen luotettavuus osoitettiin kaikissa tutkituissa osatekijöissä. Ikäryhmien välillä ei ollut eroa.

Gadovist oli hyvin siedetty tässä tutkimuksessa, ja sen turvallisuus oli samanlainen kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäisen annon jälkeen gadobutroli jakautuu nopeasti ekstrasellulaaritilaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä.

Gadobutrolin farmakokinetiikka ihmisessä on annoksesta riippuvainen. Kun annettu annos on korkeintaan 0,4 mmol/kg, pitoisuus plasmassa alenee varhaisen jakautumisvaiheen jälkeen keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 1,83 tuntia (1,3–2,1 tuntia) munuaisteitse tapahtuvan eliminaationopeuden mukaisesti. Annostasolla 0,1 mmol/kg, plasman gadobutrolipitoisuudeksi mitattiin keskimäärin 0,59 mmol/l 2 minuutin kuluttua injektiosta ja 0,3 mmol/l 60 minuutin kuluttua injektiosta. Kahden tunnin kuluessa yli 50 % ja 12 tunnin kuluessa yli 90 % annetusta annoksesta on poistunut virtsan mukana. Annoksen ollessa 0,1 mmol/kg gadobutrolia 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. Plasmassa tai virtsassa ei ole metaboliitteja.

Erityisryhmät

- **Pediatriiset potilaat**

140 lapsipotilasta (2-17 vuotta) osallistui faasin I/III kerta-annostutkimukseen, jossa heille tehtiin varjoainetehosteinen keskushermoston, maksan tai munuaisten magneettikuvaus (CE-MRI) tai varjoainetehosteinen magneettiangiografia (CE-MRA). Gadobutolin farmakokinetiikka oli yli 2-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokineettiset muuttujat, kuten kokonaispoistuma (CL_{tot}), pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) ja jakaantumistilavuus suurenevät ruumiinpainon kasvaessa. Ikä tai sukupuoli eivät vaikuttaneet farmakokinetiikkaan. Virtsaan erittyvä gadobutrolin määrä 6 tunnin aikana oli 98,7 % (mediaani) annetusta annoksesta, mikä vahvistaa nopean erityksen munuaisten kautta myös lapsilla.

- **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 pitkittänyt 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.

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

Rotilla oraalisien 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumnatriumbutroli
Trometamoli
Kloorivetyhappo 1N
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika:

3 vuotta (esitäytetty ruisku)

3 vuotta (sylinteriampulli)

Avatun injektioestepakkauksen kesto aika:

Tutkimuksesta käyttämättä jäänyt injektioeste on hävitettävä. On osoitettu, että käyttöönotettu liuos säilyy kemiallisesti ja fysikaalisesti 24 tuntia 25 °C:ssa. Mikrobiologiset seikat huomioiden valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos näin ei tehdä, ovat käyttöön otetun liuoksen säilytysajat ja -olosuhteet käyttäjän vastuulla. Liuosta ei saisi säilyttää kuin korkeintaan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, jollei avaaminen ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä oloissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

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

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

Pakkauskoot:

1 ja 5 esitäytettyä ruiskua

1 ja 5 sylinteriampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tutkimuksessa käyttämättä jäänyt Gadovist-valmiste on hävitettävä.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jätteet hävitetään 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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16261

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 5.2.2001
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 6.9.2007/29.11.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.1.2012