

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
AT -Østrig	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
AT -Østrig	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
BE - Belgien	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
BE - Belgien	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
DA - Danmark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
DA - Danmark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
DE - Tyskland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
DE - Tyskland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
EL - Grækenland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athen 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
EL - Grækenland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athen 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
FR - Frankrig	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
FR - Frankrig	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
IRE - Irland	HE Clissmann T/A Schering	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	72 Heather Road Dublin 18				
IRE - Irland	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
IT - Italien	Baxter S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
IT - Italien	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
LU - Luxembourg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
LU - Luxembourg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
NL - Nederlandene	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
NL - Nederlandene	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
NO - Norge	Schering AG Müllerstr. 178	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	D-13342 Berlin- Mitte Tyskland				
NO - Norge	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
SV - Sverige	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
SV - Sverige	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse
UK - Det Forenede Kongerige	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske, opløsning	Intravenøs anvendelse
UK - Det Forenede Kongerige	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvæske (opløsning) i fyldt sprøjte	Intravenøs anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF GADOBUTROL

1. Indledning og baggrund

Gadovist indeholder gadobutrol, et neutralt, makrocyclisk gadoliniumkompleks med kontrastforstærkende egenskaber, der anvendes til magnetisk resonans imaging (MRI). MRI er en almindeligt anvendt teknik til påvisning og vurdering af diffus leversygdom samt til nærmere karakterisering af fokal leversygdom. Gd-baserede kontraststoffer bliver ofte administreret før kontrastforøget dynamisk MRI af leveren og giver mulighed for bedre påvisning og klassificering af fokale leverforandringer.

MRI-teknikker har voksende betydning i forbindelse med nyresygdomme, navnlig når de anvendes i kombination med et kontraststof, der gør det muligt at bestemme forskellige grader af renal perfusion. Efter en intravenøs bolusinjektion af Gadovist kan MRI give vigtige oplysninger om eventuel hyper- eller hypoperfusion af organet og om organforandringer, hvilket giver bedre muligheder for differentiering af patologiske processer og karakterisering af nyremassen samt stadienddeling af renale neoplasmer.

Gadovist består af uspecifikke, lavmolekylære, ekstracellulære gadoliniumkelater og leveres i styrken 1,0 mmol gadolinium/ml med en osmolalitet på 1 603 mosmol/kg H₂O ved 37°C. Gadovist var det første paramagnetiske kontraststof, der blev udviklet i 1,0 molær opløsning, og kan derfor gives i højere dosis med mindre injiceret volumen.

Gadovist 1,0 mmol/ml (INN gadobutrol) blev godkendt til "**Kontrastforstærkning ved kranial og spinal magnetisk resonans imaging (MRI)**" i Tyskland i januar 2000 og efterfølgende i juni 2000 i EU og Norge ved den gensidige anerkendelsesprocedure. Indikationen blev udvidet med "**Kontrastforstærkning ved magnetisk resonansangiografi (CE-MRA)**" i november 2003.

2. Indbringelsesprocedure

Med Tyskland som referencemedlemsstat indledtes i juni 2005 en gensidig anerkendelsesprocedure for en type II-ændring med henblik på tilføjelse af indikationen "**Kontrastforstærkning ved MRI af andre kropsregioner: lever og nyrer**" og med følgende dosering og administrationsmåde: "**CE-MRI af andre kropsregioner: Den anbefalede dosis til voksne er 0,1 mmol pr. kg legemsvægt, svarende til 0,1 ml/kg legemsvægt af en 1,0 M opløsning**".

Den gensidige anerkendelsesprocedure blev afsluttet på dag 221 af proceduren den 9. maj 2006 med godkendelse af den ansøgte indikation og medtagelse af resultater af imaging-undersøgelser af lever og nyre i afsnit 5.1.

Efter godkendelsen rejste Spanien en væsentlig indvending vedrørende ordlyden af indikationen, idet Spanien fandt, at den godkendte indikation hverken afspejlede den undersøgte population i de to hovedundersøgelser, der var forelagt med henblik på denne ændring for Gadovist, eller den kliniske sammenhæng, i hvilken Gadovist er påvist at have samme diagnostiske præcision som sammenligningspræparatets.

Efter procedures afslutning indbragte den spanske lægemiddelstyrelse sagen for CHMP med henblik på voldgift i overensstemmelse med artikel 36, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF.

Efter at have gennemgået begrundelsen for indbringelsen anmodede CHMP på sit plenarmøde i maj 2006 indehaveren af markedsføringstilladelsen om at tage stilling til hovedindvendingen vedrørende den offentlige sundhed og vedtog en række spørgsmål. Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at besvare følgende spørgsmål:

- 1) Den aktuelle indikation afspejler hverken den undersøgte population i de to hovedundersøgelser, der er forelagt med henblik på denne ændring for Gadovist, eller den kliniske sammenhæng, i hvilken Gadovist er påvist at have samme diagnostiske præcision som sammenligningspræparatets. Da de to hovedundersøgelser udelukkende omfattede patienter, hos hvilke fokal lever- eller nyresygdom ansås for stærkt sandsynlig eller var blevet påvist ved andre diagnostiske prøver eller histopatologisk undersøgelse, skal den godkendte indikation afspejle denne population og ikke generelt gælde

enhver patient, der får foretaget kontrastforstærket MRI af lever eller nyrer. Desuden bør ordlyden af indikationen også afspejle den kliniske sammenhæng, i hvilken Gadovist er påvist at have samme diagnostiske præcision som sammenligningspræparatet, dvs. ved anvendelse til korrekt lokalisering af mindst én ondartet forandring i lever eller nyrer hos den pågældende patient ved kombination af MR-billeder optaget før og efter kontrastindgift.

"Kontrastforstærket magnetic resonance imaging (MRI) med henblik på korrekt lokalisering af maligne forandringer i lever eller nyrer hos patienter, hos hvilke fokale sygdomme i lever eller nyrer anses for stærkt sandsynlige eller er blevet påvist ved andre diagnostiske prøver eller histopatologiske fund."

- 2) Den ansøgte indikation kan ikke godkendes til pædiatriske patienter under 18 år, da de forelagte hovedundersøgelser ikke indeholder oplysninger om virkningen og sikkerheden af Gadovist ved anvendelse til kontrastforstærket MRI hos denne population. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsætte følgende sætning i afsnit 4.2:

"På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og/eller virkning, bør Gadovist ikke anvendes til børn og unge under 18 år."

- 3) Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes om at forelægge oplysninger om produktets kliniske værdi til den ansøgte indikation (direkte eller indirekte) i overensstemmelse med "Points to consider on the evaluation of diagnostic agents" (CPMP/EWP/1119/98). Et af godkendelseskravene til diagnostiske midler er eftervisning af den relevante påvirkning af den diagnostiske proces i den kliniske sammenhæng, hvori testen anvendes, medmindre sådan påvirkning kan eftervises indirekte eller ad historisk vej. Præcise diagnostiske oplysninger er ikke nødvendigvis i sig selv værdifulde, hvorfor det i ansøgningen skal godtgøres, at oplysningerne har klinisk værdi, enten ved direkte vurdering af dette aspekt i de forelagte kliniske undersøgelser eller ved retrospektiv uddragning fra publicerede kliniske data.

3. Diskussion

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde sin besvarelse af CHMP's spørgsmål den 29. september 2006. I besvarelsen vedgår indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende spørgsmål 1), at den undersøgte patientpopulation i hovedundersøgelserne har visse begrænsninger i forhold til den forventede population af patienter, der får foretaget CE-MRI, men anfører, at begrænsningerne følger af metodologiske krav, der tager sigte på tilfredsstillende påvisning af den diagnostiske effektivitet af Gadovist-forstærket MRI i hovedundersøgelserne. Vedrørende spørgsmål 2) erkendte indehaveren af markedsføringstilladelsen, at Gadovist ikke var blevet tilstrækkelig undersøgt til nogen af de godkendte indikationer (herunder den nye indikation "kontrastforstærket MRI af lever og nyrer") hos patienter under 18 år.

Efter at have behandlet den af rapportørerne gennemgåede besvarelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen besluttede CHMP den 16. november 2006 at anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om supplerende oplysninger, herunder en mere udførlig redegørelse for den kliniske nytteværdi og kommentarer til den foreslåede ordlyd af indikationen i produktresuméets afsnit 4.1 og doseringen i afsnit 4.2.

I sin besvarelse redegjorde indehaveren af markedsføringstilladelsen for spørgsmålet om klinisk værdi ved at sammenligne Gadovist-forstærket og Magnevist-forstærket MRI og understregede den diagnostiske effektivitet af Gadovist. Indehaveren af markedsføringstilladelsen tilsluttede sig følgende af CHMP foreslåede ordlyd:

Afsnit 4.1 (indikation):

"Kontrastforstærket MRI af lever eller nyrer hos patienter, hos hvilke fokale forandringer i lever eller nyrer er stærkt sandsynlige eller er påvist, med henblik på klassificering af sådanne forandringer som benigne eller maligne".

Afsnit 4.2 (dosering):

"På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og/eller virkning, bør Gadovist ikke anvendes til børn og unge under 18 år."

4. Konklusioner

Eftersom spørgsmålet om den kliniske værdi er tilfredsstillende belyst, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har tilsluttet sig den foreslåede ordlyd, er det CHMP's opfattelse, at de forelagte oplysninger giver grundlag for at konkludere, at den diagnostiske effektivitet, baseret på de kliniske hovedundersøgelser med sammenligning af Gadovist-forstærket og Magnevist-forstærket MRI til klassificering af fokale forandringer i lever og nyrer som benigne eller maligne, såvel som den kliniske sikkerhed af Gadovist, er tilfredsstillende godtgjort.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har ajourført produktresuméets afsnit 4.1 og 4.2 i overensstemmelse med CHMP's anmodninger.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 36, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for Gadovist og tilknyttede navne som anført i bilag I.
- **CHMP anbefalede, at følgende supplerende indikation:** *"Kontrastforstærket MRI af lever og nyrer hos patienter, hos hvilke fokale forandringer i lever eller nyrer er stærkt sandsynlige eller er påvist, med henblik på klassificering af sådanne forandringer som benigne eller maligne."* **godkendes for Gadovist -**

anbefalede CHMP en ændring (indikationsudvidelse) af markedsføringstilladelsen i overensstemmelse med produktresuméet, der er gengivet i bilag III for Gadovist og tilknyttede navne (se bilag I).

BILAG III

PRODUKTRESUME, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 604,72 mg gadobutrol (svarende til 1,0 mmol gadobutrol indeholdende 157,25 mg gadolinium)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fysisk-kemiske egenskaber:

Osmolalitet ved 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositet ved 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning

Klar, farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Kontrastforstærkning ved cranial og spinal magnetisk resonans (MR) scanning.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonans (MR) scanning af lever og nyrer hos patienter, hvor der er stærk mistanke om eller bevis på fokale læsioner, for at kunne klassificere disse læsioner som benigne eller maligne.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Gadovist må kun indgives af læger med erfaring inden for klinisk MRI.

- Generel information

Den foreskrevne dosis indgives intravenøst som en bolusinjektion. Kontrastforstærket MR-scanning kan påbegyndes umiddelbart derefter (kort efter injektionen afhængig af de benyttede puls-sekvenser og protokollen for undersøgelsen).

Optimal kontrast ses under arteriel første passage ved kontrastforstærket MRA og inden for et tidsrum af ca. 15 minutter efter injektion af Gadovist ved CNS-indikationer (tiden afhænger af læsion/vævstype).

Vævsforstærkningen varer normalt indtil 45 minutter efter injektion af Gadovist.

T1-vægtede scanning-sekvenser er særligt egnede til kontrast-forstærkede undersøgelser.

Intravaskulær indgift af kontraststof bør om muligt ske, mens patienten ligger ned. Efter indgift bør patienten holdes under observation i mindst en halv time, da erfaringer viser, at størstedelen af bivirkningerne indtræffer inden for dette tidsrum.

- Dosering
- Voksne

CNS-indikationer:

Den anbefalede dosis for voksne er 0,1 mmol pr. kg legemsvægt (mmol/kg legemsvægt). Dette svarer til 0,1 ml/kg legemsvægt af 1,0 M opløsningen.

Hvis der trods et upåfaldende MR-billede stadig er stærk klinisk mistanke om en læsion, eller hvis mere nøjagtige oplysninger har betydning for patientens behandling, kan der foretages en yderligere injektion af indtil 0,2 mmol/kg legemsvægt inden for 30 minutter efter den første injektion.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonans (MR) scanning af lever og nyrer:

Den anbefalede dosis for voksne er 0,1 mmol pr. kg legemsvægt (mmol/kg legemsvægt). Dette svarer til 0,1 ml/kg legemsvægt af 1,0 M opløsningen.

Kontrastforstærket MRA:

Scanning af 1 FOV (field of view): 7,5 ml ved legemsvægt < 75 kg; 10 ml ved legemsvægt og højere 75 kg (svarende til 0,1 - 0,15 mmol/kg legemsvægt.)

Scanning af > 1 FOV (field of view): 15 ml ved legemsvægt < 75 kg; 20 ml ved legemsvægt og højere 75 kg (svarende til 0,2 - 0,3 mmol/kg legemsvægt.)

- **Børn:**

På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og/eller virkning, bør Gadovist ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gadovist bør ikke anvendes til patienter med ukorrigeret hypokaliæmi. Hos patienter med alvorlig kardiovaskulær lidelse bør Gadovist kun anvendes efter en omhyggelig vurdering af risk-benefit-forholdet, da der indtil videre kun er begrænsede oplysninger tilgængelige.

Gadovist bør anvendes med speciel forsigtighed hos patienter

- med kendt medfødt langt QT-syndrom eller langt QT-syndrom i familien
- med kendte tidligere arytmier efter indtagelse af medicin, der forlænger den kardielle repolarisering.
- der i øjeblikket tager medicin, der er kendt for at forlænge den kardielle repolarisering, f.eks. et Klasse III antiarytmisk middel (f.eks. amiodaron, sotalol).

Det kan ikke udelukkes, at Gadovist kan forårsage torsade de pointes-arytmier hos enkelte patienter (se afsnit 5.3 Prækliniske oplysninger).

Da eliminationen af kontraststoffet hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion sker langsommere, må fordelene afvejes nøje i forhold til risici i disse tilfælde. I særligt alvorlige tilfælde tilrådes det at fjerne Gadovist fra kroppen ved ekstrakorporal hæmodialyse: For at fjerne stoffet fra kroppen bør der foretages dialyse mindst 3 gange inden for 5 dage efter injektionen.

Der er ikke observeret nedsat nyrefunktion under kliniske studier på et begrænset antal patienter. Dataene er for begrænsede til at udelukke muligheden for nyretoksicitet eller en forværring af nedsat nyrefunktion.

De sædvanlige sikkerhedskrav for magnetisk resonans scanning, specielt udelukkelsen af ferromagnetisk materiale, gælder også ved brug af Gadovist.

Der er rapporteret om hypersensitive reaktioner ved anvendelse af andre kontraststoffer, der indeholder gadolinium, og det er også observeret efter administration af Gadovist. Akut beredskab med relevant medicinering og instrumenter til behandling af respirations- og hjertestop skal være inden for rækkevidde.

Hos patienter disponeret for allergi må beslutningen om at anvende Gadovist træffes efter særlig omhyggelig vurdering af risk-benefit-forholdet. Der er i sjældne tilfælde registreret forsinkede anafylaktoide reaktioner (efter timer eller dage).

Som ved andre kontraststoffer, der indeholder gadolinium, er det nødvendigt at tage særlige forholdsregler hos patienter med tendens til krampeanfald.

Ved injektion af Gadovist i vener med ringe lumen er der mulighed for bivirkninger såsom rødmen og hævelse.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Der findes ikke tilstrækkelig data vedrørende anvendelse af gadobutrol til gravide kvinder. I dyreforsøg forårsagede gentagne doseringer af gadobutrol udelukkende ved doser, som også var toksiske for det voksne hundyr, (8-17 gange den diagnostiske dosis) retardation af den embryoniske udvikling og embryoletalitet, men ingen teratogen påvirkning. Den potentielle risiko forbundet med en enkelt indgift af stoffet hos mennesker er ikke kendt.

Gadovist bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er strengt nødvendigt.

Passage af Gadovist til modermælken er hidtil ikke blevet undersøgt hos mennesker. Dyreforsøg har vist, at små mængder gadobutrol (mindre end 0,01 % af den indgivne dosis) findes i modermælken. Amning bør afbrydes i mindst 24 timer efter indgift af gadobutrol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er ”sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)” til ”ikke almindelige ($1/1000$ til $< 1/100$)”

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

	Bivirkninger indberettet i kliniske studier (erfaringer fra mere end 2900 patienter)		Yderligere bivirkninger, spontant indberettet efter markedsføringen
Organklasse	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Sjælden ($< 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Hjertesygdomme			Hjertestop, takykardi
Sygdomme i nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed, paræstesi,	Parosmi	Besvimelsesanfald, krampeanfald

	Bivirkninger indberettet i kliniske studier (erfaringer fra mere end 2900 patienter)		Yderligere bivirkninger, spontant indberettet efter markedsføringen
Organklasse	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Sjælden ($< 1/10.000$ til <1/1.000)	Sjælden ($\geq 1/10.000$ til <1/1.000)
	dysgeusi		
Øjensygdomme			Konjunktivitis, øjenlågsødem
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum		Dyspnø	Respirationsstop, bronkospasmer, cyanose, hævelse af orofarynx, hoste, nysen
Gastrointestinale sygdomme	Kvalme	Opkastning	
Sygdomme i hud og subkutane væv		Nældefeber, udslæt	Ansigtsoedem, hyperhidrosis, pruritus, erytem
Karsygdomme	Vasodilatation	Hypotension	Kredsløbskollaps, flushing
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Smerter ved injektionsstedet, reaktioner ved injektionsstedet		Varmefølelse, utilpashed
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktoid reaktion	Anafylaktoidt shock

Yderligere sikkerhedsoplysninger

Kortvarig let til moderat fornemmelse af kulde, varme eller smerte ved injektionsstedet er ikke almindeligt forekommende i forbindelse med venepunktur eller injektion af kontraststoffet.

Ved paravaskulær injektion kan Gadovist give anledning til vævssmerter, der kan vare indtil flere minutter.

Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. nældefeber, udslæt, vasodilatation) er ikke almindeligt forekommende og var mest milde til moderate. Der kan i sjældne tilfælde forekomme anafylaktoide reaktioner, som kan udvikle sig til shock. I sjældne tilfælde er der indberettet forsinkede anafylaktoide reaktioner (efter timer og dage) (se afsnit 4.4).

Patienter, der er disponeret for allergi, lider oftere af overfølsomhedsreaktioner end andre.

4.9 Overdosering

Den største daglige dosis, der er afprøvet hos mennesker, er 1,5 mmol gadobutrol/kg legemsvægt. Der er hidtil ikke observeret tegn på forgiftning fra en overdosis ved klinisk anvendelse.

Forstyrrelser i hjerterytmen ved overdosering er mulige på grund af Gadovists potentielle indvirkning på den kardielle repolarisering. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales kardiiovaskulær monitorering (inkl. EKG) og kontrol af nyrefunktionen.

I tilfælde af overdosering kan Gadovist fjernes fra kroppen ved ekstrakorporal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC – kode: V08C A09

Paramagnetisk kontraststof.

Den kontrastforstærkende effekt formidles af gadobutrol, den ikke-ioniske komplekse forbindelse bestående af gadolinium (III) og af den makrocycliske ligand, dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecan-triacetinsyre (butrol).

I kliniske doser medfører gadobutrol en reduktion af relaksationstiden for protoner i væsvæske. Ved 0,47 T (20 MHz), pH 7 og 40 °C er den paramagnetiske effekt (relaksivitet) - bestemt på grundlag af effekten på spin-lattice relaksationstiden (T1) – er ca. 3,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Spin-spin relaksationstiden (T2) ca. 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. I intervallet 0,47 til 2,0 Tesla viser relaksiviteten kun ringe afhængighed af den magnetiske feltstyrke.

Gadobutrol overskrider ikke en intakt blodhjernebarriere og ophobes derfor ikke i sundt hjernevæv eller i læsioner med en intakt blodhjernebarriere. Ved høje lokale vævskoncentrationer af gadobutrol medfører T2-effekten en nedsat signalstyrke.

I et central fase-III lever-studie var den gennemsnitlige sensitivitet ved kombineret præ- og post-kontrastforstærket MR-scanning for patienter behandlet med Gadovist 79 % og specifikt 81 % for påvisning af læsioner og klassificering af mistænkte maligne leverlæsioner (patient-baseret analyse).

I et centralt fase-III nyre-studie var den gennemsnitlige sensitivitet 91 % (patient-baseret analyse) og 85 % (læsions-baseret analyse) for klassificering af maligne og benigne nyrelæsioner. Den gennemsnitlige specificitet ved patient-baseret analyse var 52 % og ved læsions-baseret analyse 82 %.

Stigningen i sensitivitet fra prækontrastforstærket til postkontrastforstærket MR-scanning for patienter behandlet med Gadovist var 33 % i lever-studiet (patient-baseret analyse), og 18 % i nyre-studiet (patient-baseret analyse samt læsions-baseret analyse). Stigningen i specificiteten fra prækontrastforstærket til kombineret præ- og postkontrastforstærket scanning var 9 % i lever-studiet (patient-baseret analyse), mens der ikke var nogen stigning i specificiteten i nyre-studiet (patient-baseret analyse samt læsions-baseret analyse).

Alle resultater er gennemsnitlige resultater opnået i blindstudier.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs indgift fordeles gadobutrol hurtigt i det extracellulære rum. Plasmaproteinbindingen er meget ringe.

Gadobutrols farmakokinetiske egenskaber hos mennesker er ligefrem proportionale med dosis. Indtil 0,4 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt falder plasmaniveauet efter en første fordelingsfase med en middel terminal halveringstid på 1,8 timer (1,3-2,1 timer), identisk med nyreudskillelseshastigheden. Ved en dosis på 0,1 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt blev der målt en gennemsnitlig 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minutter efter injektionen og 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minutter efter injektionen. Inden for to timer er mere end 50 % og inden for 12 timer er mere end 90 % (eller 92 %) af den indgivne dosis udskilt via urinen. Ved en dosis på 0,1 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt udskiltes i gennemsnit 100,3 ± 2,6 % af dosis inden for 72 timer efter indgift. I raske personer er nyreclearance for gadobutrol 1,1 til 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ og således sammenlignelig med nyreclearance for inulin, hvad der synes at vise, at gadobutrol primært udskilles ved glomerulus-filtration. Mindre end 0,1 % af dosis udskilles via fæces. Der konstateres ingen metabolitter i plasma eller urin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Gentagen dosering i reproduktionstoksikologiske undersøgelser forårsagede en retardation af embryoudviklingen hos rotter og en forøgelse af embryoletaliteten hos aber og kaniner udelukkende ved doser, som også var toksiske for det voksne hundyr, (8-17 gange den diagnostiske dosis). Det vides ikke, om disse virkninger også kan induceres af en enkelt indgift.

De følgende kardiovaskulære virkninger blev observeret hos dyr (hunde) ved doseringsniveauer, der var henholdsvis lignende (0,25 mmol/kg) og højere (1,25 mmol/kg) end de maksimale kliniske doseringsniveauer: en dosisafhængig forbigående forøgelse af blodtrykket (5 % og 10 % over kontrolgruppen, der modtog saltvandsopløsning) og myokardiel kontraktilitet (5 % og 16 % over kontrolgruppen, der modtog saltvandsopløsning).

Kardiovaskulære, farmakologiske sikkerhedsstudier samt kliniske fase I-studier indikerede, at Gadovist potentielt kan blokere for de kardielle kaliumkanaler og indvirke på den kardielle repolarisering, når det gives i doser, der er 3-8 gange højere end de doser, der normalt gives til patienter. Derfor kan det ikke udelukkes, at Gadovist kan medføre torsade de pointes- arytmier hos enkelte patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Calcobutrolnatrium
Trometamol
Saltsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

Lægemidlets opbevaringstid i salgsemballagen:
3 år.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen:

Eventuel injektionsopløsning, der ikke er anvendt til en undersøgelse, skal kasseres. Der er påvist 24 timers kemisk og fysisk stabilitet under brug ved stuetemperatur. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående. Hvis produktet ikke anvendes omgående, er det brugerens ansvar at sørge for, at de anbefalede opbevaringstider under brug samt kravene til forhold inden brug overholdes. Produktet bør anvendes inden for 24 timer og bør opbevares ved en temperatur mellem 2-8 °C, medmindre beholderen er blevet åbnet under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Følgende gælder for brug af infusionsflasken, der indeholder 65 ml:

Efter at infusionsflasken er blevet åbnet under aseptiske forhold, holder Gadovist sig stabilt i mindst 8 timer ved stuetemperatur.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

Særlige opbevaringsforhold for sterile produkter, der har været åbnet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 hætteglas (glas type I) med en prop (chlorbutylelastomer) og en hætte med flange i rent aluminium lakeret udvendig og indvendig, indeholdende 7,5 ml, 15 ml eller 30 ml injektionsvæske, opløsning.

1 infusionsflaske (glas type II) med en prop (chlorbutylelastomer) og en hætte med flange i rent aluminium lakeret udvendig og indvendig indeholdende 65 injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser på:

1 og 10 hætteglas

1 og 10 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel bør inspiceres visuelt før anvendelsen.

Gadovist bør ikke anvendes ved kraftig misfarvning, hvis der er synlige partikler i væsken, eller hvis beholderen er defekt.

Gadovist bør først suges op i sprøjten fra hætteglasset lige før brugen. Kontraststof, der ikke anvendes ved en undersøgelse, skal kasseres.

Følgende yderligere retningslinier gælder for injektionsflasker indeholdende 65 ml:

Kontraststoffet må kun indgives ved hjælp af et automatisk injektionssystem. Slangen fra injektionssystemet til patienten (patient-slangen) skal udskiftes efter hver undersøgelse.

Eventuel kontraststofopløsning, der er tilbage i flasken, forbindelsesslangerne og alle engangsartikler i injektionssystemet, skal kasseres efter 8 timer. Eventuelle yderligere instruktioner fra fremstilleren af det respektive udstyr skal også følges nøje.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: [Udfyldes nationalt]

Dato for fornyelse af tilladelsen: 24.01.2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 604,72 mg gadobutrol (svarende til 1,0 mmol gadobutrol indeholdende 157,25 mg gadolinium)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Fysisk-kemiske egenskaber

Osmolalitet ved 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositet ved 37 °C: 4,96 mPa·s

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

Kontrastforstærkning ved cranial og spinal magnetisk resonans (MR) scanning.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonans (MR) scanning af lever og nyrer hos patienter, hvor der er stærk mistanke om eller bevis på fokale læsioner, for at kunne klassificere disse læsioner som benigne eller maligne.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Gadovist må kun indgives af læger med erfaring inden for klinisk MRI.

- Generel information

Den foreskrevne dosis indgives intravenøst som en bolusinjektion. Kontrastforstærket MR-scanning kan påbegyndes umiddelbart derefter (kort efter injektionen afhængig af de benyttede puls-sekvenser og protokollen for undersøgelsen).

Optimal kontrast ses under arteriel første passage ved kontrastforstærket MRA og inden for et tidsrum af ca. 15 minutter efter injektion af Gadovist ved CNS-indikationer (tiden afhænger af læsion/vævstype).

Vævsforstærkningen varer normalt indtil 45 minutter efter injektion af Gadovist.

T1-vægtede scanning-sekvenser er særligt egnede til kontrast-forstærkede undersøgelser.

Intravaskulær indgift af kontraststof bør om muligt ske, mens patienten ligger ned. Efter indgift bør patienten holdes under observation i mindst en halv time, da erfaringer viser, at størstedelen af bivirkningerne indtræffer inden for dette tidsrum.

- Dosering
- Voksne

CNS-indikationer:

Den anbefalede dosis for voksne er 0,1 mmol pr. kg legemsvægt (mmol/kg legemsvægt). Dette svarer til 0,1 ml/kg legemsvægt af 1,0 M opløsningen.

Hvis der trods upåfaldende MR-billeder stadig er stærk klinisk mistanke om en læsion, eller hvis mere nøjagtige oplysninger har betydning for patientens behandling, kan der foretages en yderligere injektion af indtil 0,2 mmol/kg legemsvægt inden for 30 minutter efter den første injektion.

Kontrastforstærkning ved magnetisk resonans (MR) scanning af lever og nyrer:

Den anbefalede dosis for voksne er 0,1 mmol pr. kg legemsvægt (mmol/kg legemsvægt). Dette svarer til 0,1 ml/kg legemsvægt af 1,0 M opløsningen.

Kontrastforstærket MRA:

Scanning af 1 FOV (field of view): 7,5 ml ved legemsvægt < 75 kg 10 ml ved legemsvægt og højere 75 kg (svarende til 0,1 - 0,15 mmol/kg legemsvægt.)

Scanning af > 1 FOV (field of view): 15 ml ved legemsvægt < 75 kg 20 ml ved legemsvægt og højere 75 kg (svarende til 0,2 - 0,3 mmol/kg legemsvægt.)

• Børn:

På grund af manglende dokumentation for sikkerhed og/eller virkning bør Gadovist ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Gadovist bør ikke anvendes til patienter med ukorrigeret hypokaliæmi. Hos patienter med alvorlig kardiovaskulær lidelse bør Gadovist kun anvendes efter en omhyggelig vurdering af risk-benefit-forholdet, da der indtil videre kun er begrænsede oplysninger tilgængelige.

Gadovist bør anvendes med speciel forsigtighed hos patienter

- med kendt medfødt langt QT-syndrom eller langt QT-syndrom i familien
- med kendte tidligere arytmier efter indtagelse af medicin, der forlænger den kardielle repolarisering.
- der i øjeblikket tager medicin, der er kendt for at forlænge den kardielle repolarisering, f.eks. et Klasse III antiarytmisk middel (f.eks. amiodaron, sotalol).

Det kan ikke udelukkes, at Gadovist kan forårsage torsade de pointes-arytmier hos enkelte patienter (se afsnit 5.3 Prækliniske oplysninger).

Da eliminationen af kontraststoffet hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion sker langsommere, må fordelene afvejes nøje i forhold til risici i disse tilfælde. I særligt alvorlige tilfælde tilrådes det at fjerne Gadovist fra kroppen ved ekstrakorporal hæmodialyse: For at fjerne stoffet fra kroppen bør der foretages dialyse mindst 3 gange inden for 5 dage efter injektionen.

Der er ikke observeret nedsat nyrefunktion under kliniske studier på et begrænset antal patienter. Dataene er for begrænsede til at udelukke muligheden for nyretoksicitet eller en forværring af nedsat nyrefunktion.

De sædvanlige sikkerhedskrav for magnetisk resonans scanning, specielt udelukkelsen af ferromagnetisk materiale, gælder også ved brug af Gadovist.

Der er rapporteret om hypersensitive reaktioner ved anvendelse af andre kontraststoffer, der indeholder gadolinium, og det er også observeret efter administration af Gadovist. Akut beredskab med relevant medicinering og instrumenter til behandling af respirations- og hjertestop skal være inden for rækkevidde.

Hos patienter disponeret for allergi må beslutningen om at anvende Gadovist træffes efter særlig omhyggelig vurdering af risk-benefit-forholdet. Der er i sjældne tilfælde registreret forsinkede anafylaktoide reaktioner (efter timer eller dage).

Som ved andre kontraststoffer, der indeholder gadolinium, er det nødvendigt at tage særlige forholdsregler hos patienter med tendens til krampeanfald.

Ved injektion af Gadovist i vener med ringe lumen er der mulighed for bivirkninger såsom rødmen og hævelse.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsundersøgelser.

4.6 Graviditet og amning

Der findes ikke tilstrækkelig data vedrørende anvendelse af gadobutrol til gravide kvinder. I dyreforsøg forårsagede gentagne doseringer af gadobutrol udelukkende ved doser, som også var toksiske for det voksne hundyr, (8-17 gange den diagnostiske dosis) retardation af den embryoniske udvikling og embryoletalitet, men ingen teratogen påvirkning. Den potentielle risiko forbundet med en enkelt indgift af stoffet hos mennesker er ikke kendt.

Gadovist bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er strengt nødvendigt.

Passage af Gadovist til modermælken er hidtil ikke blevet undersøgt hos mennesker.

Dyreforsøg har vist, at små mængder gadobutrol (mindre end 0,01 % af den indgivne dosis) findes i modermælken. Amning bør afbrydes i mindst 24 timer efter indgift af gadobutrol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne er ”sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$)” til ”ikke almindelige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)”

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

	Bivirkninger indberettet i kliniske studier (erfaringer fra mere end 2900 patienter)		Yderligere bivirkninger, spontant indberettet efter markedsføringen
Organklasse	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($< 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Sjælden ($< 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Hjertesygdomme			Hjertestop, takykardi
Sygdomme i nervesystemet	Hovedpine, svimmelhed, paræstesi, dysgeusi	Parosmi	Besvimelsesanfald, krampeanfald
Øjensygdomme			Konjunktivitis, øjenlågsødem
Sygdomme i åndedræts-		Dyspnø	Respirationsstop, bronkospasmer, cyanose,

	Bivirkninger indberettet i kliniske studier (erfaringer fra mere end 2900 patienter)		Yderligere bivirkninger, spontant indberettet efter markedsføringen
Organklasse	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (<1/10.000 til <1/1.000)	Sjælden (<1/10.000 til <1/1.000)
organer, brysthule og mediastinum			hævelse af orofarynx, hoste, nysen
Gastrointestinale sygdomme	Kvalme	Opkastning	
Sygdomme i hud og subkutane væv		Nældefeber, udslæt	Ansigtødem, hyperhidrosis, pruritus, erytem
Karsygdomme	Vasodilatation	Hypotension	Kredsløbskollaps, flushing
Almene lidelser og reaktioner på indgivelsesstedet	Smerter ved injektionsstedet, reaktioner ved injektionsstedet		Varmefølelse, utilpashed
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktoid reaktion	Anafylaktoidt shock

Yderligere sikkerhedsoplysninger

Kortvarig let til moderat fornemmelse af kulde, varme eller smerte ved injektionsstedet er ikke almindeligt forekommende i forbindelse med venepunktur eller injektion af kontraststoffet.

Ved paravaskulær injektion kan Gadovist give anledning til vævssmerter, der kan vare indtil flere minutter.

Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. nældefeber, udslæt, vasodilatation) er ikke almindeligt forekommende og var mest milde til moderate. Der kan i sjældne tilfælde forekomme anafylaktoide reaktioner, som kan udvikle sig til shock. I sjældne tilfælde er der indberettet forsinkede anafylaktoide reaktioner (efter timer og dage) (se afsnit 4.4).

Patienter, der er disponeret for allergi, lider oftere af overfølsomhedsreaktioner end andre.

4.9 Overdosering

Den største daglige dosis, der er afprøvet hos mennesker, er 1,5 mmol gadobutrol/kg legemsvægt. Der er hidtil ikke observeret tegn på forgiftning fra en overdosis ved klinisk anvendelse.

Forstyrrelser i hjerterytmen ved overdosering er mulige på grund af Gadovists potentielle indvirkning på den kardielle repolarisering. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales kardiovaskulær monitorering (inkl. EKG) og kontrol af nyrefunktionen.

I tilfælde af overdosering kan Gadovist fjernes fra kroppen ved ekstrakorporal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC – kode: V08C A09

Paramagnetisk kontraststof.

Den kontrastforstærkende effekt formidles af gadobutrol, den ikke-ioniske komplekse forbindelse bestående af gadolinium (III) og af den makrocycliske ligand, dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecan-triacetinsyre (butrol).

I kliniske doser medfører gadobutrol en reduktion af relaksationstiden for protoner i væsvæske. Ved 0,47 T (20 MHz), pH 7 og 40 °C er den paramagnetiske effekt (relaksivitet) - bestemt på grundlag af effekten på spin-lattice relaksationstiden (T1) – ca. 3,6 l mmol⁻¹ sek⁻¹. Spin-spin relaksationstiden (T2) ca. 4 l mmol⁻¹ sek⁻¹. I intervallet 0,47 til 2,0 Tesla viser relaksiviteten kun ringe afhængighed af den magnetiske feltstyrke.

Gadobutrol overskrider ikke en intakt blodhjernebarriere og ophobes derfor ikke i sundt hjernevæv eller i læsioner med en intakt blodhjernebarriere. Ved høje lokale vævskoncentrationer af gadobutrol medfører T2-effekten en nedsat signalstyrke.

I et central fase-III lever-studie var den gennemsnitlige sensitivitet ved kombineret præ- og post-kontrastforstærket MR-scanning for patienter behandlet med Gadovist 79 % og specifikt 81 % for påvisning af læsioner og klassificering af mistænkte maligne leverlæsioner (patient-baseret analyse).

I et centralt fase-III nyre-studie var den gennemsnitlige sensitivitet 91 % (patient-baseret analyse) og 85 % (læsions-baseret analyse) for klassificering af maligne og benigne nyrelæsioner. Den gennemsnitlige specificitet ved patient-baseret analyse var 52 % og ved læsions-baseret analyse 82 %.

Stigningen i sensitivitet fra prækontrastforstærket til postkontrastforstærket MR-scanning for patienter behandlet med Gadovist var 33 % i lever-studiet (patient-baseret analyse), og 18 % i nyre-studiet (patient-baseret analyse samt læsions-baseret analyse). Stigningen i specificiteten fra prækontrastforstærket til kombineret præ- og postkontrastforstærket scanning var 9 % i lever-studiet (patient-baseret analyse), mens der ikke var nogen stigning i specificiteten i nyre-studiet (patient-baseret analyse samt læsions-baseret analyse).

Alle resultater er gennemsnitlige resultater opnået i blindstudier.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs indgift fordeles gadobutrol hurtigt i det extracellulære rum. Plasmaproteinbindingen er meget ringe.

Gadobutrols farmakokinetiske egenskaber hos mennesker er ligefrem proportionale med dosis. Indtil 0,4 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt falder plasmaniveauet efter en første fordelingsfase med en middel terminal halveringstid på 1,8 timer (1,3-2,1 timer), identisk med nyreudskillelseshastigheden. Ved en dosis på 0,1 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt blev der målt en gennemsnitlig 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minutter efter injektionen og 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minutter efter injektionen. Inden for to timer er mere end 50 % og inden for 12 timer er mere end 90 % (eller 92 %) af den indgivne dosis udskilt via urinen. Ved en dosis på 0,1 mmol gadobutrol pr. kg legemsvægt udskiltes i gennemsnit 100,3 ± 2,6 % af dosis inden for 72 timer efter indgift. I raske personer er nyreclearance for gadobutrol 1,1 til 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ og således sammenlignelig med nyreclearance for inulin, hvad der synes at vise, at gadobutrol primært udskilles ved glomerulus-filtration. Mindre end 0,1 % af dosis udskilles via fæces. Der konstateres ingen metabolitter i plasma eller urin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Gentagen dosering i reproduktionstoksikologiske undersøgelser forårsagede en retardation af embryoudviklingen hos rotter og en forøgelse af embryoletaliteten hos aber og kaniner udelukkende ved doser, som også var toksiske for det voksne hundyr, (8-17 gange den diagnostiske dosis). Det vides ikke, om disse virkninger også kan induceres af en enkelt indgift.

De følgende kardiovaskulære virkninger blev observeret hos dyr (hunde) ved doseringsniveauer, der var henholdsvis lignende (0,25 mmol/kg) og højere (1,25 mmol/kg) end de maksimale kliniske doseringsniveauer: en dosisafhængig forbigående forøgelse af blodtrykket (5 % og 10 % over kontrolgruppen, der modtog saltvandsopløsning) og myokardiel kontraktilitet (5 % og 16 % over kontrolgruppen, der modtog saltvandsopløsning).

Kardiovaskulære, farmakologiske sikkerhedsstudier samt kliniske fase I-studier indikerede, at Gadovist potentielt kan blokere for de kardielle kaliumkanaler og indvirke på den kardielle repolarisering, når det gives i doser, der er 3-8 gange højere end de doser, der normalt gives til patienter. Derfor kan det ikke udelukkes, at Gadovist kan medføre torsade de pointes- arytmier hos enkelte patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Calcobutrolnatrium
Trometamol
Saltsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette præparat ikke blandes med andre præparater.

6.3 Opbevaringstid

Lægemidlets opbevaringstid i salgsemballagen:
3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En 10 ml fyldt injektionssprøjte(glas type I) med en stempelprop (chlorbutyl elastomer) og en hætte på spidsen (chlorbutyl elastomer), indeholdende 5 ml 7,5 ml, 10 ml injektionsvæske, opløsning.

En 17 ml fyldt injektionssprøjte(glas type I) med en stempelprop (chlorbutyl elastomer) og en hætte på spidsen (chlorbutyl elastomer), indeholdende 15 ml injektionsvæske, opløsning.

En 20 ml fyldt injektionssprøjte(glas type I) med en stempelprop (chlorbutyl elastomer) og en hætte på spidsen (chlorbutyl elastomer), indeholdende 20 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser på:
1 og 5 fyldte sprøjter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel bør inspiceres visuelt før anvendelsen.
Gadovist bør ikke anvendes ved kraftig misfarvning, hvis der er synlige partikler i væsken, eller hvis beholderen er defekt.

Gadovist bør først klargøres lige før brugen. Gadovist der ikke er anvendt til en undersøgelse skal kasseres.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: [Udfyldes nationalt]

Dato for fornyelse af tilladelsen: 24.01.2005

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

[Udfyldes nationalt]

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Karton / ydre emballage

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning
Gadobutrol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER)

1 ml indeholder 604,72 mg gadobutrol (svarende til 1,0 mmol gadobutrol indeholdende 157,25 mg gadolinium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Calcobutrolnatrium, trometamol, saltsyre, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 x 7,5 ml

1 x 15 ml

1 x 30 ml

1 x 65 ml

10 x 7,5 ml

10 x 15 ml

10 x 30 ml

10 x 65 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

[7,5 ml / 15 ml / 30 ml:]

Skal bruges inden 24 timer efter åbning (ved opbevaring ved 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Skal bruges inden 24 timer efter åbning (ved opbevaring ved 2 – 8 °C) eller inden 8 timer (ved opbevaring ved stuetemperatur)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lotnummer {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Karton / ydre emballage

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter
Gadobutrol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER)

1 ml indeholder 604,72 mg gadobutrol (svarende til 1,0 mmol gadobutrol indeholdende 157,25 mg gadolinium).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: Calcobutrolnatrium, trometamol, saltsyre, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 x 5 ml

1 x 7,5 ml

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

5 x 5 ml

5 x 7,5 ml

5 x 10 ml

5 x 15 ml

5 x 20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch {nummer}

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

7,5 ml hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning

Gadobutrol

Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Skal bruges inden 24 timer efter åbning (ved opbevaring ved 2 – 8 °C).

4. BATCHNUMMER

Lotnummer {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

7,5 ml

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Fyldte injektionssprøjter (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning i fyldte injektionssprøjter

Gadobutrol

Intravenøs anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lotnummer {nummer}

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning, Gadobutrol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller personen, som giver dig Gadovist (radiologen), eller hospitalets/MRI-centrets personale, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med lægen eller radiologen, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. GADOVISTs virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du får GADOVIST
3. Sådan skal du bruge GADOVIST
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du GADOVIST
6. Yderligere oplysninger

1. GADOVISTs VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Gadovist er et kontrastmiddel til magnetisk resonansscanning (MR-scanning) af hjernen, rygraden, kar, leveren og nyrerne.

MR-scanning er en form for medicinsk diagnostisk scanning, som danner billeder efter påvisning af vandmolekyleres adfærd i normalt og unormalt væv. Dette sker ved hjælp af et komplekst system af magneter og radiobølger. Computere registrerer aktiviteten og omsætter den til billeder.

Produktet leveres som en opløsning til intravenøs injektion. Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR GADOVIST

Brug ikke GADOVIST

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for gadobutrol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gadovist (se "Gadovist indeholder")

Vær ekstra forsigtig med at bruge GADOVIST

- hvis du lider eller har lidt af allergi (f.eks. høfeber, nældefeber) eller astma
- hvis du tidligere har haft en reaktion over for kontraststoffer
- hvis du har meget dårlig nyrefunktion
- hvis du lider af en alvorlig hjerte-/karsygdom
- hvis dine kaliumniveauer er lave
- hvis du eller nogen i din familie nogensinde har haft problemer med hjertets elektriske rytme (lang QT-syndrom)
- hvis du har oplevet ændringer i rytmen eller frekvensen af dit hjerteslag efter at have taget medicin
- hvis du lider af hjernesygdomme med krampeanfald eller af andre sygdomme i nervesystemet

Før du får Gadovist, skal du fortælle din læge, om noget af ovenstående gælder for dig. Din læge vil beslutte om den påtænkte undersøgelse er mulig eller ej.

- Der kan opstå allergi-lignende reaktioner efter brug af Gadovist. Alvorlige reaktioner er mulige. Der er set eksempler på forsinkede reaktioner (efter timer eller dage) (se pkt. 4 "Bivirkninger").
- Fortæl det til din læge, hvis du har en hjertepacemaker, eller hvis der er andre implantater eller clips indeholdende jern i din krop.

- Hvis du er under 18 år, er brugen af Gadovist ikke anbefalet.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette omfatter især medicin, som ændrer på rytmen eller frekvensen af dit hjerteslag.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid eller kan være gravid, eftersom Gadovist ikke må anvendes under graviditet med mindre det anses for absolut nødvendigt.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller påtænker at amme. Amning skal stoppes i mindst 24 timer efter at du har fået Gadovist.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Gadovist

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis (baseret på den gennemsnitlige mængde givet til en person som vejer 70 kg), dvs. stort set 'natriumfri'.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE GADOVIST

Gadovist indsprøjtes af en læge gennem en lille nål i en blodåre. Gadovist gives lige inden din MRI-undersøgelse.

Efter injektionen vil du blive observeret i mindst 30 minutter.

Den faktiske dosis af Gadovist, som passer til dig, afhænger af din kropsvægt og af området, der skal undersøges:

En enkelt injektion af 0,1 ml Gadovist pr. kg kropsvægt er generelt tilstrækkelig (dette betyder at dosis for en person, som vejer 70 kg, er 7 ml). Der kan maksimalt gives en samlet mængde på 0,3 ml Gadovist pr. kg kropsvægt.

Du finder yderligere oplysninger vedrørende indgivelse og håndtering af Gadovist i slutningen af indlægssedlen.

Hvis du får mere GADOVIST end du burde have fået:

Overdosering er usandsynlig. Hvis dette sker, vil lægen behandle alle efterfølgende symptomer. I visse tilfælde vil han kontrollere om dit hjerte og nyrer fungerer korrekt.

4. BIVIRKNINGER

Gadovist kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nedenfor findes en liste over mulige bivirkninger. Bivirkningerne er opdelt i kategorier, efter hvor sandsynlige de er:

Usædvanlig: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter.

Sjælden: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter.

Bivirkninger, som er blevet observeret i kliniske undersøgelser før godkendelsen af Gadovist:

Usædvanlig	Sjælden
Hovedpine Svimmelhed Følelsesløshed og prikken Problemer med smagsfornemmelsen Kvalme (føler sig syg) Udvidelse af blodårerne Smerter ved injektionsstedet Reaktioner ved injektionsstedet	Problemer med lugtesansen Åndedrætsbesvær Opkastning Udslæt (nældefebertype) Hududslæt Lavt blodtryk Allergi-lignende reaktion

Kortvarig mild til moderat følelse af kulde, varme eller smerter ved injektionsstedet er blevet observeret under eller efter injektion af Gadovist, men dette var usædvanligt.

Gadovist kan forårsage lokale smerter som varer op til adskillige minutter, hvis produktet indsprøjtes ved siden af blodåren.

Yderligere bivirkninger som er blevet rapporteret efter godkendelsen af Gadovist:

Sjælden
Hjertestop, hurtigt hjerteslag Tab af bevidsthed, krampe Øjenbetændelse, hævelse (ødem) af øjenlåget Åndedrætsbesvær (bronkospasme, hævelse af halsen), åndedrætsstop, blålige læber, hoste, nysen Hævelse (ødem) i ansigtet, unormalt stor svedafsondring, kløe, rødme i huden Besvimelse, rødme Følelse af at have det for varmt, generel utilpashed Alvorlige allergi-lignende reaktion (shock)

Som med andre kontraststoffer indeholdende gadolinium, kan **allergi-lignende reaktioner** (overfølsomhed og anafylaksi) i sjældne tilfælde opstå, inklusive alvorlige reaktioner (shock) som kan kræve omgående behandling. Let hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, hoste, kløe, løbende næse, nysen og udslæt af nældefebertypen kan være de første tegn på, at en alvorlig reaktion er ved at ske.

Fortæl straks MR-scanningspersonalet, hvis du får nogen af disse symptomer eller får vejrtrækningsbesvær.

Forsinkede allergi-lignende reaktioner, som opstår timer eller adskillige dage efter indgivelsen af Gadovist, er blevet observeret i sjældne tilfælde. Hvis dette sker for dig, skal du fortælle det til din læge eller radiolog.

Tal med lægen eller radiologen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU GADOVIST

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Gadovist efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

GADOVIST indeholder:

- Det aktive stof er gadobutrol 604,72 mg svarende til 1 mmol/ml
- De øvrige indholdsstoffer er calcobutrolnatrium, trometamol, saltsyre og vand til injektionsvæsker

1 hætteglas med 7,5 ml af opløsningen indeholder 4535 mg gadobutrol.

1 hætteglas med 15 ml af opløsningen indeholder 9070 mg gadobutrol.

1 hætteglas med 30 ml af opløsningen indeholder 18141 mg gadobutrol.

1 infusionsflaske med 65 ml af opløsningen indeholder 39307 mg gadobutrol.

Gadovists udseende og pakningstørrelse

Gadovist er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Indholdet af pakningerne er:

1 eller 10 injektionshætteglas med 7,5, 15 eller 30 ml injektionsvæske, opløsning

1 eller 10 infusionsflasker med 65 ml injektionsvæske, opløsning (i 100-ml infusionsflaske)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

[Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Tyskland
Telefon: +49 30 468-1111

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig	Gadovist
Belgien	Gadovist
Danmark	Gadovist
Finland	Gadovist
Frankrig	Gadovist
Tyskland	Gadovist
Grækenland	Gadovist
Irland	Gadovist
Italien	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Holland	Gadovist

Norge	Gadovist
Norge	Gadovist
Spanien	Gadovist
Sverige	Gadovist
Storbritannien	Gadovist

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}. [Udfyldes nationalt]

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

- Før injektion

Dette lægemiddel er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Den skal inspiceres visuelt inden brug. Gadovist må ikke anvendes i tilfælde af kraftig misfarvning, forekomst af partikler eller en defekt beholder.

- Håndtering

Hætteglas

Gadovist må ikke opsuges i sprøjten fra hætteglasset før lige inden brug. Kontraststof, som ikke anvendes under en undersøgelse, skal bortskaffes.

Beholdere med stor volumen

Derudover gælder følgende for infusionsflasken indeholdende 65 ml:

Kontraststoffet skal indgives ved hjælp af en automatisk injektor. Slangen fra injektoren til patienten (patientens slange) skal udskiftes efter hver undersøgelse.

Al kontraststofopløsning tilovers i flasken, forbindingslangerne og alle dele til engangsbrug i injektorsystemet skal bortskaffes inden 8 timer. Alle yderligere instruktioner fra den respektive udstyrsproducent skal ligeledes omhyggeligt overholdes.

Al opløsning, som ikke anvendes i en undersøgelse, skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Yderligere oplysninger vedrørende brugen af Gadovist er anført under pkt. 3 i indlægssedlen.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte

Gadobutrol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller personen, som giver dig GADOVIST (radiologen), eller hospitalets/MRI-centrets personale, hvis der er mere du vil vide.
- Tal med lægen eller radiologen, hvis en bivirkning bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. GADOVISTs virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du får GADOVIST
3. Sådan skal du bruge GADOVIST
4. Bivirkninger
6. Sådan opbevarer du GADOVIST
6. Yderligere oplysninger

1. GADOVISTs VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

Gadovist er et kontrastmiddel til magnetisk resonansscanning (MR-scanning) af hjernen, rygraden, kar, leveren og nyrerne.

MR-scanning er en form for medicinsk diagnostisk scanning, som danner billeder efter påvisning af vandmolekylers adfærd i normalt og unormalt væv. Dette sker ved hjælp af et komplekst system af magneter og radiobølger. Computere registrerer aktiviteten og omsætter den til billeder.

Produktet leveres som en opløsning til intravenøs injektion. Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR GADOVIST

Brug ikke GADOVIST

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for gadobutrol eller et af de øvrige indholdsstoffer i Gadovist (se "Gadovist indeholder")

Vær ekstra forsigtig med at bruge GADOVIST

- hvis du lider eller har lidt af allergi (f.eks. høfeber, nældefeber) eller astma
- hvis du tidligere har haft en reaktion over for kontraststoffer
- hvis du har meget dårlig nyrefunktion
- hvis du lider af en alvorlig hjerte- eller karsygdom
- hvis dine kaliumniveauer er lave
- hvis du eller nogen i din familie nogensinde har haft problemer med hjertets elektriske rytme (lang QT syndrom)
- hvis du har oplevet ændringer i rytmen eller frekvensen af dit hjerteslag efter at have taget medicin
- hvis du lider af hjernesygdomme med krampeanfald eller af andre sygdomme i nervesystemet

Før du gives Gadovist, skal du fortælle din læge, om noget af ovenstående gælder for dig. Din læge vil beslutte om den påtænkte undersøgelse er mulig eller ej.

- Der kan opstå allergi-lignende reaktioner efter brug af Gadovist. Alvorlige reaktioner er mulige. Der er set eksempler på forsinkede reaktioner (efter timer eller dage). (se pkt. 4 "Bivirkninger").

- Fortæl det til din læge, hvis du har en hjertepacemaker, eller hvis der er andre implantater eller clips indeholdende jern i din krop.
- Hvis du er under 18 år, er brugen af Gadovist ikke anbefalet.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette omfatter især medicin som ændrer på rytmen eller frekvensen af dit hjerteslag

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apotek til råds, før du bruger nogen form for medicin.

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid eller kan være gravid, eftersom Gadovist ikke må anvendes under graviditet med mindre det anses for absolut nødvendigt.

Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller påtænker at amme. Amning skal stoppes i mindst 24 timer efter at du har fået Gadovist.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Gadovist

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis (baseret på den gennemsnitlige mængde givet til en person som vejer 70 kg), dvs. stort set 'natriumfri'.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE GADOVIST

Gadovist indsprøjtes af en læge gennem en lille nål i en blodåre. Gadovist gives lige inden din MRI-undersøgelse.

Efter injektionen vil du blive observeret i mindst 30 minutter.

Den faktiske dosis af Gadovist som passer til dig afhænger af din kropsvægt og af området, der skal undersøges:

En enkelt injektion af 0,1 ml Gadovist pr. kg kropsvægt er generelt tilstrækkelig (dette betyder at dosis for en person, som vejer 70 kg, er 7 ml). Der kan maksimalt gives en samlet mængde på 0,3 ml Gadovist pr. kg kropsvægt.

Du finder yderligere oplysninger vedrørende indgivelse og håndtering af Gadovist i slutningen af indlægssedlen.

Hvis du får mere GADOVIST end du burde have fået:

Overdosering er usandsynlig. Hvis dette sker, vil lægen behandle alle efterfølgende symptomer. I visse tilfælde vil han kontrollere om dit hjerte og nyrer fungerer korrekt.

4. BIVIRKNINGER

Gadovist kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nedenfor findes en liste over mulige bivirkninger. Bivirkningerne er opdelt i kategorier efter hvor sandsynlige de er:

Usædvanlig: Forekommer mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter.

Sjælden: Forekommer mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter.

Bivirkninger, som er blevet observeret i kliniske undersøgelser før godkendelsen af Gadovist:

Usædvanlig	Sjælden
Hovedpine Svimmelhed Følelsesløshed og prikken Problemer med smagsførmelsen Kvalme (utilpashed) Udvidelse af blodårerne Smerter ved injektionsstedet Reaktioner ved injektionsstedet	Problemer med lugtesansen Åndedrætsbesvær Opkastning Udslæt (nældefebertype) Hududslæt Lavt blodtryk Allergi-lignende reaktion

Kortvarig mild til moderat følelse af kulde, varme eller smerter ved injektionsstedet er blevet observeret under eller efter injektion af Gadovist, men dette var usædvanligt.

Gadovist kan forårsage lokale smerter som varer op til adskillige minutter, hvis produktet indsprøjtes ved siden af blodåren.

Yderligere bivirkninger som er blevet rapporteret efter godkendelsen af Gadovist:

Sjælden
Hjertestop, hurtigt hjerteslag Tab af bevidsthed, krampe Øjenbetændelse, hævelse (ødem) af øjenlåget Åndedrætsbesvær (bronkospasme, hævelse af halsen), åndedrætsstop, blålige læber, hosten, nysen Hævelse (ødem) i ansigtet, unormalt stor svedafsondring, kløe, rødme i huden Besvimelse, rødme Følelse af at have det for varmt, generel utilpashed Alvorlige allergi-lignende reaktion (shock)

Som med andre kontraststoffer indeholdende gadolinium, kan **allergi-lignende reaktioner** (overfølsomhed og anafylaksi) i sjældne tilfælde opstå, inklusive alvorlige reaktioner (shock) som kan kræve omgående behandling. Let hævelse af ansigtet, læber, tunge eller svælg, hoste, kløe, løbende næse, nysen og udslæt af nældefebertypen kan være de første tegn på at en alvorlig reaktion er ved at ske.

Fortæl straks MR-scanningspersonalet, hvis du får nogen af disse symptomer eller får vejrtrækningsbesvær.

Forsinkede allergi-lignende reaktioner, som opstår timer eller adskillige dage efter indgivelsen af Gadovist, er blevet observeret i sjældne tilfælde. Hvis dette sker for dig, skal du fortælle det til din læge eller radiolog.

Tal med lægen eller radiologen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU GADOVIST

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Gadovist efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

GADOVIST indeholder.

- Det aktive stof er gadobutrol 604,72 mg svarende til 1 mmol/ml
 - De øvrige indholdsstoffer er calcobutrolnatrium, trometamol, saltsyre og vand til injektionsvæsker
- 1 fyldt injektionssprøjte med 5,0 ml af opløsningen indeholder 3023 mg gadobutrol.
1 fyldt injektionssprøjte med 7,5 ml af opløsningen indeholder 4535 mg gadobutrol.
1 fyldt injektionssprøjte med 10 ml af opløsningen indeholder 6047 mg gadobutrol.
1 fyldt injektionssprøjte med 15 ml af opløsningen indeholder 9070 mg gadobutrol.
1 fyldt injektionssprøjte med 20 ml af opløsningen indeholder 12094 mg gadobutrol.

Gadovists udseende og pakningstørrelse

Gadovist er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Indholdet af pakningerne er:

- 1 eller 5 fyldte injektionssprøjter med 5, 7,5, 10 ml injektionsvæske, opløsning (i 10 ml fyldt injektionssprøjte)
1 eller 5 fyldte injektionssprøjter med 15, 17, 10 ml injektionsvæske, opløsning (i 17 ml fyldt injektionssprøjte)
1 eller 5 fyldte injektionssprøjter med 20 ml injektionsvæske, opløsning

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

[Udfyldes nationalt]

Fremstiller:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Tyskland
Telefon: +49 30 468-1111

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Østrig	Gadovist
Belgien	Gadovist
Danmark	Gadovist
Finland	Gadovist
Frankrig	Gadovist
Tyskland	Gadovist
Grækenland	Gadovist
Irland	Gadovist

Italien	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Holland	Gadovist
Norge	Gadovist
Norge	Gadovist
Spanien	Gadovist
Sverige	Gadovist
Storbritannien	Gadovist

Denne indlægsseddel blev senest godkendt den {MM/ÅÅÅÅ}.

Følgende oplysninger er kun tiltænkt læger og sundhedspersonale:

- Før injektion

Dette lægemiddel er en klar, farveløs til lysegul opløsning. Den skal inspiceres visuelt inden brug. Gadovist må ikke anvendes i tilfælde af kraftig misfarvning, forekomst af partikler eller en defekt beholder.

- Håndtering

Gadovist må ikke klargøres før lige inden brug. Gadovist som ikke anvendes under en undersøgelse skal bortskaffes.

Al opløsning, som ikke anvendes i en undersøgelse, skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

Yderligere oplysninger vedrørende brugen af Gadovist er anført under pkt. 3 i indlægssedlen.