

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
AT - Österrike	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
AT - Österrike	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
BE - Belgien	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
BE - Belgien	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
DA - Danmark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
DA - Danmark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
DE - Tyskland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
DE - Tyskland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
	D-10589 Berlin				
EL - Grekland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Aten 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
EL - Grekland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Aten 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
FR - Frankrike	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
FR - Frankrike	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
IRE - Irland	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
IRE - Irland	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
IT - Italien	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
IT - Italien	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgien	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
NL - Nederländerna	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
NL - Nederländerna	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
NO - Norge	Schering AG	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
	Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland				användning
NO - Norge	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
SV - Sverige	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
SV - Sverige	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Tyskland	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning
UK - Storbritannien	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning	Intravenös användning
UK - Storbritannien	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionsspruta	Intravenös användning

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉN**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV GADOBUTROL

1. Inledning och bakgrund

Gadograf innehåller gadobutrol, ett neutralt makrocycliskt gadoliniumkomplex med kontrastförstärkande egenskaper, som används för magnetisk resonanstomografi (MRT). MRT är en teknik som allmänt används för utvärdering och detektion av diffus leversjukdom liksom för ytterligare karakterisering av fokal leversjukdom. Gd-baserade kontrastmedel ges ofta före en kontrastförstärkande dynamisk lever-MRT och kan förbättra både detektion och klassificering av fokala leverlesioner.

Vid olika njursjukdomar har MRT-teknik blivit allt viktigare, särskilt i kombination med ett kontrastmedel som möjliggör utvärderingen av olika tillstånd av njurperfusion. Efter en intravenös bolusinjektion av Gadograf kan MRT ge viktig information om hyper- eller hypoperfusion av organ och lesioner, vilket medger en bättre differentiering av de patologiska processerna och karakteriseringen av njurvävnaden liksom graderingen av njurneoplasmer.

Gadograf består av icke-specifika, lågmolekylära, extracellulära gadoliniumkelater och finns i beredningsformen 1,0 mmol gadolinium/ml och har en osmolalitet på 1603 mosmol/kg H₂O vid 37 °C. Gadograf var det första paramagnetiska kontrastmedel som utvecklats i en 1,0-molarlösning och kräver därför en mindre användningsmängd vid högre dos.

Gadograf 1,0 mmol/ml (INN gadobutrol) godkändes för **”kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi” (MRT)** i Tyskland i januari 2000 och därefter i juni 2000 i EU och Norge genom förfarandet för ömsesidigt erkännande. En utökning av indikationen **”kontrastförstärkt magnetisk resonansangiografi” (CE-MRA)** följde i november 2003.

2. Hänskjutningsförfarande

I juni 2005 inleddes förfarandet för ömsesidigt erkännande med Tyskland som referensmedlemsstat för en ändring av typ II för tillägg av indikationen **”kontrastförstärkt MRT av andra kroppsområden: lever, njurar”** och följande dosering och administreringssätt: **”CE-MRT av andra kroppsregioner: den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0-M-lösningen”**.

Förfarandet för ömsesidigt erkännande avslutades dag 221 av förfarandet den 9 maj 2006 med ett godkännande av den föreslagna indikationen och inklusionen av resultaten från studierna av lever- och njuravbildning i avsnitt 5.1.

Åberopande godkännandet framförde Spanien en huvudinvändning mot indikationens ordalydelse, eftersom Spanien ansåg att den godkända indikationen varken återspeglade den undersökta populationen i de två pivotala studier som presenterats för denna ändring av Gadograf eller det kliniska sammanhang i vilket Gadograf visats ha samma diagnostiska exakthet som komparatorn.

När förfarandet avslutats inledde spanska läkemedelsverket ett hänskjutande för skiljedomsförfarande enligt artikel 36.1 i direktivet 2001/83/EG till CHMP.

Efter att ha beaktat skälen till hänskjutandet anmodade CHMP under sitt plenarmöte i maj 2006 innehavaren av godkännandet för försäljning att bemöta huvudinvändningen mot folkhälsan och antog en frågelista. Innehavaren av godkännandet för försäljning ombads besvara följande frågor:

- 1) Den nuvarande indikationen återspeglar varken den undersökta populationen i de två pivotala studier som presenterats för denna ändring av Gadograf eller det kliniska sammanhang i vilket Gadograf visats ha samma diagnostiska exakthet som komparatorn. Eftersom endast patienter med stark misstanke om eller tecken på fokal sjukdom i lever eller njurar, vilket framkommit i andra diagnostiska test eller genom histopatologi, ingick i de två pivotala studierna, måste den godkända indikationen återspegla den undersökta populationen och inte generellt alla patienter

som genomgår en kontrastförstärkt MRT av lever eller njurar. Dessutom ska indikationens ordalydelse även återspegla det kliniska sammanhang i vilket Gadograf visats ha samma diagnostiska exakthet som komparatorn, det vill säga korrekt lokalisera minst en malign lesion i lever eller njure hos en enskild patient med hjälp av kombinerade MRT-bilder före och efter kontrastintaget.

”Kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT) hos patienter med stark misstanke om eller tecken på fokal sjukdom i lever eller njurar, vilket framkommit i andra diagnostiska test eller genom histopatologi, för att korrekt lokalisera maligna lesioner i lever eller njure.”

- 2) Den begärda indikationen kan inte godkännas för barn under 18 år eftersom det inte föreligger några uppgifter om effekt och säkerhet vid användningen av Gadograf för kontrastförstärkt MRT i denna population i de presenterade pivotala studierna. Innehavaren av godkännandet för försäljning måste inkludera följande mening i avsnitt 4.2:

”Gadovist rekommenderas inte till patienter under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.”

- 3). Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanas att inkomma med information om den kliniska nyttan hos denna produkt när det gäller den begärda indikationen (direkt eller indirekt) enligt punkter att beakta vid utvärdering av diagnostiska medel (CPMP/EWP/1119/98). Ett av kraven för att ett diagnostiskt medel ska godkännas är att man kan visa en signifikant inverkan på de diagnostiska övervägandena i det kliniska sammanhang i vilket testet ska användas, såvida inte sådan effekt kan visas indirekt eller historiskt. Det är inte helt uppenbart att exakt diagnostisk information i sig är gynnsam, varför ansökan om ett godkännande måste ge stöd för att informationen är kliniskt användbar genom en direkt utvärdering av denna aspekt i de presenterade kliniska prövningarna eller genom hänvisning till tidigare publicerade vetenskapliga belägg härför.

3. Diskussion

Innehavaren av godkännandet för försäljning inlämnade sitt svar på CHMP:s frågelista den 29 september 2006. I sitt svar medger innehavaren av godkännandet för försäljning med hänvisning till fråga 1) att den patientpopulation som undersökts i de pivotala studierna har vissa begränsningar i jämförelse med den population som totalt förväntas genomgå CE-MRT, men dessa begränsningar är resultatet av de metodiska kraven att på ett adekvat sätt visa på den diagnostiska effekten hos Gadograf-förstärkt MRT i de pivotala studierna. Med hänvisning till fråga 2) medgav innehavaren av godkännandet för försäljning att Gadograf inte undersökts tillräckligt i fråga om någon av de godkända indikationerna (inklusive den nya indikationen ”kontrastförstärkt MRT av lever och njurar”) hos patienter under 18 år.

Efter att ha beaktat det svar som innehavaren av godkännandet för försäljning givit och som rapportörerna utvärderat antog CHMP den 16 november 2006 en begäran om att inkomma med ytterligare upplysningar i vilken innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att ytterligare utveckla frågan om klinisk nytta och att kommentera den föreslagna ordalydelsen beträffande indikationen i avsnitt 4.1 och doseringen i avsnitt 4.2 i produktresumén.

I sitt svar belyste innehavaren av godkännandet för försäljning frågan om den kliniska nyttan genom att jämföra Gadograf-förstärkt MRT med Magnevist-förstärkt MRT och framhöll den diagnostiska effekten hos Gadograf. Innehavaren av godkännandet för försäljning samtyckte till den av CHMP föreslagna ordalydelsen enligt följande:

Avsnitt 4.1 (Indikation):

”Kontrastförstärkt MRT av lever eller njurar hos patienter med stark misstanke om eller tecken på fokala lesioner i syfte att klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna”.

Avsnitt 4.2 (Dosering):

”Gadovist rekommenderas inte till patienter under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.”

4. Slutsatser

Eftersom frågan om den kliniska nyttan belysts på ett tillfredsställande sätt och innehavaren av godkännandet för försäljning samtyckt till den föreslagna ordalydelsen, anser CHMP att de uppgifter som lämnats medger slutsatsen att den diagnostiska effekten hos Gadograf för klassificering av fokala lever- eller njurlesioner som benigna eller maligna, liksom den kliniska säkerheten hos Gadograf, på ett tillfredsställande sätt fastställts på grundval av de pivotala kliniska studier som jämfört Gadograf-förstärkt MRT med Magnevist-förstärkt MRT.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har uppdaterat avsnitten 4.1 och 4.2 i produktresumén enligt begäran från CHMP.

SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

CHMP har rekommenderat en ändring (utökning av indikationen) av godkännandet för försäljning enligt produktresumén som återfinns i bilaga III till Gadograf och synonymer (se bilaga I) med beaktande av följande:

- Kommittén har övervägt det hänskjutna ärendet enligt artikel 36(1) i direktivet 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse för Gadograf och synonymer i bilaga I
- **CHMP rekommenderade därför att följande ytterligare indikation:** *”kontrastförstärkt MRT av lever eller njurar hos patienter med stark misstanke om eller tecken på fokala lesioner i syfte att klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna”* kan beviljas för Gadograf.

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fysikalisk-kemiska egenskaper

Osmolalitet vid 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositet vid 37°C 4,96 mPa·s

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi (MRT).

Kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av lever eller njure hos patienter med stark misstanke om eller påvisade fokala lesioner, för att kunna klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna.

Kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

4.2 Dosering och administreringssätt

Gadovist får endast administreras av läkare med erfarenhet av klinisk MRT.

- Allmänt

Erforderlig dos administreras intravenöst som bolusinjektion. Kontrastförstärkt MRT kan påbörjas omedelbart efteråt (strax efter injektionen beroende på vilka pulssekvenser som används och på protokollet för undersökningen).

Optimal opacifikation erhålls under arteriell första passage vid kontrastförstärkt MRA och inom ca 15 minuter efter injektionen av Gadovist vid CNS-indikationer (tiden bestäms av lesionens/vävnadens art). Vävnadsförstärkningen varar vanligen i högst 45 minuter efter injektionen av Gadovist.

T₁-viktade scanningssekvenser passar särskilt bra för kontrastförstärkta undersökningar.

Intravaskulär administration av kontrastmedel bör, om möjligt, ske när patienten ligger ned. Efter administrationen bör patienten hållas under uppsikt i minst 30 minuter, då erfarenheterna av kontrastmedel visar att majoriteten biverkningar inträffar inom denna tid.

- Dosering
- Vuxna

CNS-indikationer:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0-M-lösningen.

Om en stark klinisk misstanke om lesion kvarstår trots en normal MRT eller då mer exakt information kan påverka val av terapi, kan ytterligare en injektion ges på högst 0,2 mmol/kg kroppsvikt inom 30 minuter från den första injektionen.

Kontrastförstärkt MRT för lever och njure:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0-M-lösningen.

Kontrastförstärkt MRA:

Scanning av 1 field of view (FOV): 7,5 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 10 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,1-0,15 mmol/kg kroppsvikt).

Scanning av > 1 field of view (FOV): 15 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 20 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,2-0,3 mmol/kg kroppsvikt)

• Barn:

Gadovist rekommenderas inte till patienter under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Gadovist bör inte användas till patienter med okorrigerad hypokalemi. Hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom bör Gadovist endast användas efter en noggrann risk/nytta bedömning, då det tillsvidare endast finns begränsade data tillgängliga.

Gadovist bör användas med speciell försiktighet hos patienter:

- med känt, medfött, förlängt QT-syndrom eller familjärt, medfött, förlängt QT-syndrom.
- med tidigare känd arrytmi, efter intagande av läkemedel som förlänger kardiell repolarisation
- som har en pågående behandling med läkemedel som är känt för att förlänga den kardiella repolarisationen, t.ex. ett klass III antiarytmikum (t.ex. amiodaron, sotalol).

Det kan inte uteslutas, att Gadovist kan förorsaka torsade de pointes arrytmi hos den enskilda patienten (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Eftersom kontrastmedelelimineringen fördröjs hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, måste fördelarna vägas mycket noga mot riskerna i dessa fall. I särskilt grava fall är det tillrådligt att eliminera Gadovist ur kroppen genom extrakorporeal hemodialys. För eliminering av ämnet ur kroppen bör minst tre dialyssessioner genomföras inom fem dagar från injektionen.

Ingen försämring av njurfunktionen har observerats under kliniska studier som utförts på ett begränsat antal patienter. De data som framkommit är för begränsade för att utesluta möjlig njurpåverkan eller försämring av en redan nedsatt njurfunktion.

Sedvanliga säkerhetskrav för magnetisk resonanstomografi, i synnerhet uteslutande av ferromagnetiska material, gäller också vid användning av Gadovist.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats vid användning av andra MR-kontrastmedel innehållande gadolinium och även vid administration av Gadovist. Som beredskap för akuta situationer bör läkemedel och utrustning (t.ex. endotrakealtub och respirator) finnas till hands.

Beslutet att använda Gadovist på allergiska patienter måste fattas efter en särskilt noggrann värdering av förhållandet mellan risker och fördelar. I sällsynta fall har fördröjda anafylaktoida reaktioner (efter dagar eller timmar) observerats.

Liksom för andra kontrastmedel med gadolinium måste särskilda försiktighetsmått vidtas för patienter med låg kramptröskel.

Vid injicering av Gadovist i vener med liten lumen finns risk för biverkningar som rodnad och svullnad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data rörande användningen av gadobutrol hos gravida kvinnor saknas. I djurstudier har upprepad dosering av gadobutrol endast vid dosnivåer som också var toxiska för det vuxna hondjuret (8 till 17 gånger den diagnostiska dosen) förorsakat hämning i den embryonala utvecklingen samt embryonal dödlighet men ingen teratogenicitet. Den potentiella risken med engångsadministration hos människa är inte känd.

Gadovist bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Passagen av Gadovist till bröstmjolk har ännu inte undersökts hos människor. Djurexperiment har visat att små mängder Gadovist (mindre än 0,01% av den administrerade dosen) överförs till bröstmjölken. Amningen bör avbrytas i minst 24 timmar efter administration av gadobutrol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är ”sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)” till ”mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Biverkningar som rapporterats i kliniska studier (erfarenhet av fler än 2900 patienter)		Ytterligare biverkningar, spontant rapporterade efter marknadsintroduktion
Organklassificering	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Hjärtat			Hjärtstillestånd, takykardi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Yrsel, Parestesi, Dysgeusi	Parosmi	Medvetslöshet, Kramper
Ögon			Konjunktivit, Ögonlocksödem
Andningsvägar bröstorg och		Dyspné	Andningsstillestånd, Bronkospasm, Cyanos,

	Biverkningar som rapporterats i kliniska studier (erfarenhet av fler än 2900 patienter)		Ytterligare biverkningar, spontant rapporterade efter marknadsintroduktion
Organklassificering	Mindre vanlig (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 till <1/1 000)	Sällsynt (≥1/10 000 till <1/1 000)
mediastinum			Orofaryngeal svullnad, Hosta, Nysningar
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		Urticaria, Utslag	Ansiktsödem, Hyperhidros, Pruritus, Erytem
Blodkärll	Vasodilatation	Blodtrycksfall	Cirkulatorisk kollaps, Blodvallningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället, Reaktion vid injektionsstället		Värmekänsla, Olustkänsla
Immunsystemet		Anafylaktoid reaktion	Anafylaktoid chock

Övrig säkerhetsinformation:

Kortvarig, lindrig till medelsvår köld- eller värmekänsla eller smärta vid injektionsstället har observerats som mindre vanligt, i samband med venpunktion eller injektion av kontrastmedlet.

Vid paravaskulär injektion kan Gadovist förorsaka vävnadssmärta som varar i flera minuter.

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, utslag, vasodilatation) har rapporterats vara mindre vanliga och var oftast av mild till måttlig intensitet. I sällsynta fall kan anafylaktoida reaktioner och även chock förekomma. Fördröjda anafylaktoida reaktioner (efter timmar till dagar) har observerats i sällsynta fall (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Allergiska patienter drabbas oftare än andra av överkänslighetsreaktioner.

4.9 Överdoser

Den högsta dagsdos som testats på människor är 1,5 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt.

Inga tecken på intoxikation till följd av överdos har hittills observerats under klinisk användning.

På grund av den potentiella effekt som Gadovist har på kardiell repolarisering, är rubbning av hjärtrytmen möjlig vid överdosering. Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas kardiiovaskulär övervakning (EKG) och kontroll av njurfunktionen.

Vid överdosering kan Gadovist avlägsnas ur kroppen genom extrakorporeal dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: V08C A09

Paramagnetiska kontrastmedel

Den kontrastförstärkande effekten förmedlas genom gadobutrol, ett icke-joniskt komplex bestående av gadolinium (III) och den makrocycliska liganden dihydroxi-(hydroxi-metylpropyl)-tetraazacyklododekan-triättiksyra (butrol).

I kliniska doser medför gadobutrol förkortade relaxationstider hos protoner i vävnadsvätska. Vid 0,47 T (20 MHz), pH 7 och 40°C är den paramagnetiska effekten (relaxiviteten) - fastställd genom effekten på relaxationstiden för spinn-gitter(T_1) – ca $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sek}^{-1}$ och relaxationstiden spinn-spinn (T_2) är ca $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sek}^{-1}$. I intervallet 0,47 till 2,0 Tesla visar relaxiviteten endast ett ringa beroende av styrkan hos magnetfältet.

Gadobutrol tränger inte igenom en intakt blod-hjärn-barriär och ackumuleras därför inte i frisk hjärnvävnad eller i lesioner med intakt blod-hjärn-barriär. Vid höga lokala vävnadskoncentrationer av gadobutrol leder T_2 -effekten till sänkt signalstyrka.

I en pivotal fas-III leverstudie var sensitiviteten för kombinerad pre och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist i genomsnitt 79% och specificiteten var 81% för lesionsdetektion och klassifikation av misstänkt maligna leverlesioner (patientbaserad analys).

I en pivotal fas-III njurstudie var sensitiviteten i genomsnitt 91% (patientbaserad analys) och 85% (lesionsbaserad analys) för klassifikation av maligna och benigna njurlesioner. I genomsnitt var specificiteten i en patientbaserad analys 52% och i en lesionsbaserad analys 82%.

Ökningen i sensitivitet från prekontrast till kombinerad pre och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist var 33% i leverstudien (patientbaserad analys) och 18% i njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Ökningen i specificitet från prekontrast till kombinerad pre och postkontrast MRI var 9% i leverstudien (patientbaserad analys) medan det inte var någon ökning i specificitet för njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys).

Alla resultat är genomsnittsresultat erhållna från studier blindade för granskare.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter intravenös administration fördelas gadobutrol snabbt i det extracellulära rummet. Plasmaproteinbindningen är försumbar.

Gadobutrols farmakokinetik hos människor är dosproportionell. Vid upp till 0,4 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt avtar efter en tidig fördelningsfas plasmanivån med en genomsnittlig halveringstid på 1,8 timmar (1,3-2,1 timmar), identisk med elimineringshastigheten via njurarna. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt uppmättes 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minuter efter injektionen och 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minuter efter injektionen. Inom två timmar har mer än 50% och efter 12 timmar över 90% (eller 92%) av den givna dosen eliminerats via urinen. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt utsöndrades i genomsnitt $100,3 \pm 2,6\%$ av dosen inom 72 timmar efter administrationen. Hos friska personer är renal clearance av gadobutrol 1,1 till 1,7 $\text{ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ och därmed jämförbar med njurarnas inulineliminering, vilket indikerar att gadobutrol elimineras primärt genom glomerulusfiltration. Mindre än 0,1% av dosen elimineras via feces. Inga metaboliter återfinns i plasma eller urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Upprepad dosering i reproduktionstoxikologiska studier förorsakade hämning i den embryonala utvecklingen hos råttor och förhöjd embryonal dödlighet hos apor och kaniner endast vid dosnivåer som också var toxiska för det vuxna hondjuret (8 till 17 gånger den diagnostiska dosen). Det är inte känt om dessa effekter också kan induceras vid engångsadministrering.

De kardiovaskulära effekter som konstaterades hos djur (hundar) vid exponeringsnivåer som liknade (0,25 mmol/kg) eller var högre (1,25 mmol/kg) än maximala kliniska exponeringsnivåer var en dosberoende, övergående blodtryckshöjning (5% och 10% över salinkontroll) och myokardisk kontraktilitet (5% och 16% över salinkontroll).

Kardiovaskulära, farmakologiska säkerhetsstudier samt kliniska fas I studier, där doseringen var 3 – 8 gånger högre än de doser som normalt ges till patienter, indikerar att Gadovist potentiellt kan

blockera kaliumkanalerna i hjärtat och påverka den kardiella repolariseringen. Därför kan det icke uteslutas, att Gadovist kan förorsaka torsade de pointes arrytmi hos den enskilda patienten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalkobutrolnatrium
trometamol
saltsyra
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för läkemedlet i originalförpackningen:
3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren:

All injektionslösning som inte används vid ett undersökningstillfälle måste kasseras. Kemisk och fysikalisk stabilitet under pågående användning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur. Från mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Används det inte omedelbart vilar ansvaret för lagringstiderna under användning och omständigheterna före användningen på användaren och ska vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid 2-8°C, såvida öppnandet inte har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Följande gäller användningen av infusionsflaskan med 65 ml:

När infusionsflaskan har öppnats under aseptiska förhållanden, förblir Gadovist stabilt i minst 8 timmar vid rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Se 6.3 Hållbarhet, för speciella förvaringsåtgärder vid förvaring av steril produkt som har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 injektionsflaska (typ I glas) med propp (klorbutylelastomer) och kapsyl av rent aluminium med internt och externt lack innehållande 7,5 ml, 15 ml eller 30 ml injektionsvätska, lösning.

1 infusionsflaska (typ II glas) med propp (klorbutylelastomer) och kapsyl av rent aluminium med internt och externt lack innehållande 65 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar:

1 och 10 injektionsflaskor

1 och 10 flaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt före användning.

Gadovist skall inte användas vid svår missfärgning, vid förekomst av partiklar i lösningen eller vid en defekt behållare.

Gadovist bör inte dras upp i sprutan från flaskan förrän omedelbart före användningen. Kontrastmedel som inte går åt vid en undersökning ska kasseras.

Dessutom gäller följande vid användning av 65 ml infusionsflaskor:

Kontrastmedlet får administreras endast genom en automatinjektor. Slangen från injektorn till patienten (patientslangen) måste bytas efter varje undersökning.

Eventuellt överblivet kontrastmedel i flaskan samt anslutningsslangarna och alla förbrukningsartiklar till injektorsystemet måste kasseras inom 8 timmar. Föreligger ytterligare instruktioner från respektive materieltillverkare, ska även dessa följas noga.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: [Kompletteras nationellt]

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fysikalisk-kemiska egenskaper

Osmolalitet vid 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskositet vid 37°C 4,96 mPa·s

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor

Klar, färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi (MRT).

Kontrastförstärkning vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av lever eller njure hos patienter med stark misstanke om eller påvisade fokala lesioner, för att kunna klassificera dessa lesioner som benigna eller maligna.

Kontrastförstärkning vid magnetisk resonansangiografi (CE-MRA).

4.2 Dosering och administreringssätt

Gadovist får endast administreras av läkare med erfarenhet av klinisk MRT.

- Allmänt

Erforderlig dos administreras intravenöst som bolusinjektion. Kontrastförstärkt MRT kan påbörjas omedelbart efteråt (strax efter injektionen beroende på vilka pulssekvenser som används och på protokollet för undersökningen).

Optimal opacifikation erhålls under arteriell första passage vid kontrastförstärkt MRA och inom ca 15 minuter efter injektionen av Gadovist vid CNS-indikationer (tiden bestäms av lesionens/vävnadens art). Vävnadsförstärkningen varar vanligen i högst 45 minuter efter injektionen av Gadovist.

T₁-viktade scanningssekvenser passar särskilt bra för kontrastförstärkta undersökningar.

Intravaskulär administration av kontrastmedel bör, om möjligt, ske när patienten ligger ned. Efter administrationen bör patienten hållas under uppsikt i minst 30 minuter, då erfarenheterna av kontrastmedel visar att majoriteten biverkningar inträffar inom denna tid.

- Dosering
- Vuxna

CNS-indikationer:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0-M-lösningen.

Om en stark klinisk misstanke om lesion kvarstår trots en normal MRT eller då mer exakt information kan påverka val av terapi, kan ytterligare en injektion ges på högst 0,2 mmol/kg kroppsvikt inom 30 minuter från den första injektionen.

Kontrastförstärkt MRT för lever och njure:

Den rekommenderade dosen för vuxna är 0,1 mmol per kilogram kroppsvikt (mmol/kg kroppsvikt). Detta motsvarar 0,1 ml/kg kroppsvikt av 1,0-M-lösningen.

Kontrastförstärkt MRA:

Scanning av 1 field of view (FOV): 7,5 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 10 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,1-0,15 mmol/kg kroppsvikt).

Scanning av > 1 field of view (FOV): 15 ml vid kroppsvikt < 75 kg; 20 ml vid kroppsvikt ≥ 75 kg (motsvarande 0,2-0,3 mmol/kg kroppsvikt)

• Barn:

Gadovist rekommenderas inte till patienter under 18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Gadovist bör inte användas till patienter med okorrigerad hypokalemi. Hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom bör Gadovist endast användas efter en noggrann risk/nytta bedömning, då det tillsvidare endast finns begränsade data tillgängliga.

Gadovist bör användas med speciell försiktighet hos patienter:

- med känt, medfött, förlängt QT-syndrom eller familjärt, medfött, förlängt QT-syndrom.
- med tidigare känd arrytmi, efter intagande av läkemedel som förlänger kardiell repolarisation
- som har en pågående behandling med läkemedel som är känt för att förlänga den kardiella repolarisationen, t.ex. ett klass III antiarytmikum (t.ex. amiodaron, sotalol).

Det kan inte uteslutas, att Gadovist kan förorsaka torsade de pointes arrytmi hos den enskilda patienten (se 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Eftersom kontrastmedelelimineringen fördröjs hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, måste fördelarna vägas mycket noga mot riskerna i dessa fall. I särskilt grava fall är det tillrådligt att eliminera Gadovist ur kroppen genom extrakorporeal hemodialys. För eliminering av ämnet ur kroppen bör minst tre dialyssessioner genomföras inom fem dagar från injektionen.

Ingen försämring av njurfunktionen har observerats under kliniska studier som utförts på ett begränsat antal patienter. De data som framkommit är för begränsade för att utesluta möjlig njurpåverkan eller försämring av en redan nedsatt njurfunktion.

Sedvanliga säkerhetskrav för magnetisk resonanstomografi, i synnerhet uteslutande av ferromagnetiska material, gäller också vid användning av Gadovist.

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats vid användning av andra MR-kontrastmedel innehållande gadolinium och även vid administration av Gadovist. Som beredskap för akuta situationer bör läkemedel och utrustning (t.ex. endotrakealtub och respirator) finnas till hands.

Beslutet att använda Gadovist på allergiska patienter måste fattas efter en särskilt noggrann värdering av förhållandet mellan risker och fördelar. I sällsynta fall har fördröjda anafylaktoida reaktioner (efter dagar eller timmar) observerats.

Liksom för andra kontrastmedel med gadolinium måste särskilda försiktighetsmått vidtas för patienter med låg kramptröskel.

Vid injicering av Gadovist i vener med liten lumen finns risk för biverkningar som rodnad och svullnad.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data rörande användningen av gadobutrol hos gravida kvinnor saknas. I djurstudier har upprepad dosering av gadobutrol endast vid dosnivåer som också var toxiska för det vuxna hondjuret (8 till 17 gånger den diagnostiska dosen) förorsakat hämning i den embryonala utvecklingen samt embryonal dödlighet men ingen teratogenicitet. Den potentiella risken med engångsadministration hos människa är inte känd.

Gadovist bör inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Passagen av Gadovist till bröstmjolk har ännu inte undersökts hos människor. Djurexperiment har visat att små mängder Gadovist (mindre än 0,01% av den administrerade dosen) överförs till bröstmjölken. Amningen bör avbrytas i minst 24 timmar efter administration av gadobutrol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är ”sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)” till ”mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)”.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

	Biverkningar som rapporterats i kliniska studier (erfarenhet av fler än 2900 patienter)		Ytterligare biverkningar, spontant rapporterade efter marknadsintroduktion
Organklassificering	Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)
Hjärtat			Hjärtstillestånd, takykardi
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Yrsel, Parestesi, Dysgeusi	Parosmi	Medvetlöshet, Kramper
Ögon			Konjunktivit, Ögonlocksödem
Andningsvägar bröstorg och		Dyspné	Andningsstillestånd, Bronkospasm, Cyanos,

mediastinum			Orofaryngeal svullnad, Hosta, Nysningar
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar	
Hud och subkutan vävnad		Urticaria, Utslag	Ansiktsödem, Hyperhidros, Pruritus, Erytem
Blodkär	Vasodilatation	Blodtrycksfall	Cirkulatorisk kollaps, Blodvallningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället, Reaktion vid injektionsstället		Värmekänsla, Olustkänsla
Immunsystemet		Anafylaktoid reaktion	Anafylaktoid chock

Övrig säkerhetsinformation:

Kortvarig, lindrig till medelsvår köld- eller värmekänsla eller smärta vid injektionsstället har observerats som mindre vanligt, i samband med venpunktion eller injektion av kontrastmedlet.

Vid paravaskulär injektion kan Gadovist förorsaka vävnadssmärta som varar i flera minuter.

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. urtikaria, utslag, vasodilatation) har rapporterats vara mindre vanliga och var oftast av mild till måttlig intensitet. I sällsynta fall kan anafylaktoida reaktioner och även chock förekomma. Fördröjda anafylaktoida reaktioner (efter timmar till dagar) har observerats i sällsynta fall (se 4.4 Varningar och försiktighetsmått).

Allergiska patienter drabbas oftare än andra av överkänslighetsreaktioner.

4.9 Överdosering

Den högsta dagsdos som testats på människor är 1,5 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt.

Inga tecken på intoxikation till följd av överdos har hittills observerats under klinisk användning.

På grund av den potentiella effekt som Gadovist har på kardiell repolarisering, är rubbning av hjärtrytmen möjlig vid överdosering. Som en säkerhetsåtgärd rekommenderas kardiovaskulär övervakning (EKG) och kontroll av njurfunktionen.

Vid överdosering kan Gadovist avlägnas ur kroppen genom extrakorporeal dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: V08C A09

Paramagnetiska kontrastmedel

Den kontrastförstärkande effekten förmedlas genom gadobutrol, ett icke-joniskt komplex bestående av gadolinium (III) och den makrocycliska liganden dihydroxi-(hydroxi-metylpropyl)-tetraazacyklododekan-triättiksyra (butrol).

I kliniska doser medför gadobutrol förkortade relaxationstider hos protoner i vävnadsvätska. Vid 0,47 T (20 MHz), pH 7 och 40°C är den paramagnetiska effekten (relaxiviteten) - fastställd genom effekten på relaxationstiden för spinn-gitter(T_1) – ca $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sek}^{-1}$ och relaxationstiden spinn-spinn (T_2) är ca $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sek}^{-1}$. I intervallet 0,47 till 2,0 Tesla visar relaxiviteten endast ett ringa beroende av styrkan hos magnetfältet.

Gadobutrol tränger inte igenom en intakt blod-hjärn-barriär och ackumuleras därför inte i frisk hjärnvävnad eller i lesioner med intakt blod-hjärn-barriär. Vid höga lokala vävnadskoncentrationer av gadobutrol leder T₂-effekten till sänkt signalstyrka.

I en pivotal fas-III leverstudie var sensitiviteten för kombinerad pre och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist i genomsnitt 79% och specificiteten var 81% för lesionsdetektion och klassifikation av misstänkt maligna leverlesioner (patientbaserad analys).

I en pivotal fas-III njurstudie var sensitiviteten i genomsnitt 91% (patientbaserad analys) och 85% (lesionsbaserad analys) för klassifikation av maligna och benigna njurlesioner. I genomsnitt var specificiteten i en patientbaserad analys 52% och i en lesionsbaserad analys 82%.

Ökningen i sensitivitet från prekontrast till kombinerad pre och postkontrast MRI för patienter behandlade med Gadovist var 33% i leverstudien (patientbaserad analys) och 18% i njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Ökningen i specificitet från prekontrast till kombinerad pre och postkontrast MRI var 9% i leverstudien (patientbaserad analys) medan det inte var någon ökning i specificitet för njurstudien (patientbaserad analys liksom lesionsbaserad analys). Alla resultat är genomsnittsresultat erhållna från studier blindade för granskare.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Efter intravenös administration fördelas gadobutrol snabbt i det extracellulära rummet. Plasmaproteinbindningen är försumbar.

Gadobutrols farmakokinetik hos människor är dosproportionell. Vid upp till 0,4 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt avtar efter en tidig fördelningsfas plasmanivån med en genomsnittlig halveringstid på 1,8 timmar (1,3-2,1 timmar), identisk med elimineringshastigheten via njurarna. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt uppmättes 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minuter efter injektionen och 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minuter efter injektionen. Inom två timmar har mer än 50% och efter 12 timmar över 90% (eller 92%) av den givna dosen eliminerats via urinen. Vid dosen 0,1 mmol gadobutrol/kg kroppsvikt utsöndrades i genomsnitt $100,3 \pm 2,6\%$ av dosen inom 72 timmar efter administrationen. Hos friska personer är renal clearance av gadobutrol 1,1 till 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ och därmed jämförbar med njurarnas inulineliminering, vilket indikerar att gadobutrol elimineras primärt genom glomerulusfiltration. Mindre än 0,1% av dosen elimineras via feces. Inga metaboliter återfinns i plasma eller urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Upprepad dosering i reproduktionstoxikologiska studier förorsakade hämning i den embryonala utvecklingen hos råttor och förhöjd embryonal dödlighet hos apor och kaniner endast vid dosnivåer som också var toxiska för det vuxna hondjuret (8 till 17 gånger den diagnostiska dosen). Det är inte känt om dessa effekter också kan induceras vid engångsadministrering.

De kardiovaskulära effekter som konstaterades hos djur (hundar) vid exponeringsnivåer som liknade (0,25 mmol/kg) eller var högre (1,25 mmol/kg) än maximala kliniska exponeringsnivåer var en dosberoende, övergående blodtryckshöjning (5% och 10% över salinkontroll) och myokardisk kontraktilitet (5% och 16% över salinkontroll).

Kardiovaskulära, farmakologiska säkerhetsstudier samt kliniska fas I studier, där doseringen var 3 – 8 gånger högre än de doser som normalt ges till patienter, indikerar att Gadovist potentiellt kan blockera kaliumkanalerna i hjärtat och påverka den kardiella repolariseringen. Därför kan det icke uteslutas, att Gadovist kan förorsaka torsade de pointes arrytmier hos den enskilda patienten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalkobutrolnatrium
trometamol
saltsyra
vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet för läkemedlet i originalförpackningen:
3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren:

All injektionslösning som inte används vid ett undersökningstillfälle måste kasseras. Kemisk och fysikalisk stabilitet under pågående användning har påvisats i 24 timmar vid rumstemperatur. Från mikrobiologisk synpunkt bör läkemedlet användas omedelbart. Används det inte omedelbart vilar ansvaret för lagringstiderna under användning och omständigheterna före användningen på användaren och ska vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid 2-8°C, såvida öppnandet inte har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Följande gäller användningen av infusionsflaskan med 65 ml:

När infusionsflaskan har öppnats under aseptiska förhållanden, förblir Gadovist stabilt i minst 8 timmar vid rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Se 6.3 Hållbarhet, för speciella förvaringsåtgärder vid förvaring av steril produkt som har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En förfylld spruta på 10 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 5 ml, 7,5 ml, 10 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 17 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 15 ml injektionsvätska, lösning.

En förfylld spruta på 20 ml (typ I glas) med propp (klorbytylelastomer) och en kapsyl (klorbutyl elastomer) innehåller 20 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningar:

1 och 5 förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel skall inspekteras visuellt före användning.

Gadovist skall inte användas vid svår missfärgning, vid förekomst av partiklar i lösningen eller vid en defekt behållare.

Gadovist bör inte dras upp i sprutan från flaskan förrän omedelbart före användningen. Kontrastmedel som inte går åt vid en undersökning ska kasseras.

Dessutom gäller följande vid användning av 65 ml infusionsflaskor:

Kontrastmedlet får administreras endast genom en automatinjektor. Slangen från injektorn till patienten (patientslangen) måste bytas efter varje undersökning.

Eventuellt överblivet kontrastmedel i flaskan samt anslutningsslangarna och alla förbrukningsartiklar till injektorsystemet måste kasseras inom 8 timmar. Föreligger ytterligare instruktioner från respektive materielltillverkare, ska även dessa följas noga.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: [Kompletteras nationellt]

Datum för förnyat godkännande: 24 januari 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Kartong / Yttre förpackningen

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning
Gadobutrol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Kalkobutrolnatrium, trometamol, saltsyra, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

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. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

[7.5 ml / 15 ml / 30 ml:]

Används inom 24 timmar efter öppnande (förvaras vid 2 – 8°C)

[65 ml:]

Används inom 24 timmar efter öppnande (förvaras vid 2 – 8°C) eller inom 8 timmar (förvaras vid rumstemperatur)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Kartong / Yttre förpackningen

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Gadobutrol

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 604,72 mg gadobutrol (motsvarande 1,0 mmol gadobutrol innehållande 157,25 mg gadolinium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Kalkobutrolnatrium, trometamol, saltsyra, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

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. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**7,5 ml Injektionsflaska****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning

Gadobutrol

Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

Används inom 24 timmar efter öppnande (förvaras vid 2 – 8°C)

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

7,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Förfyllda sprutor (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Gadovist 1,0 mmol/ml injektionsvätska, lösning, förfylld spruta
Gadobutrol
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat. {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Batch

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Gadovist 1,0 mmol/ml, injektionsvätska, lösning

Gadobutrol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till den läkare som ger dig Gadovist (röntgenläkaren) eller till personalen på sjukhuset/MRT-enheten.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller röntgenläkare.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad GADOVIST är och vad det används för
2. Innan du får GADOVIST
3. Hur du använder GADOVIST
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GADOVIST ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD GADOVIST ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Gadovist är ett kontrastförstärkande medel som används vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan, ryggraden, blodkärlen, levern och njurarna.

MRT är en form av medicinsk bildteknik baserad på vattenmolekylerens beteende i normal och abnormal vävnad. Tekniken bygger på ett invecklat system av magneter och radiovågor. Datorer behövs för att registrera aktiviteten och överföra detta till synliga bilder.

Gadovist finns som lösning för intravenös injektion (injektion i en ven). Detta läkemedel är endast avsett för diagnostik.

2. INNAN DU ANVÄNDER GADOVIST

Använd inte Gadovist

- om du är allergisk (överkänslig) mot gadobutrol eller något av övriga innehållsämnen i Gadovist (se "Vad Gadovist innehåller").

Var särskilt försiktig med GADOVIST

- om du har eller har haft allergier (t.ex. hösnuva, nässelutslag) eller astma
- om du tidigare upplevt en reaktion då du fått kontrasmedel
- om din njurfunktion är mycket svag
- om du har någon allvarlig hjärt- och kärlsjukdom
- om du har låga kalciumvärden
- om du eller någon inom din släkt någonsin haft problem med hjärtats elektriska rytm (förlängt QT-syndrom)
- om din hjärtrytm eller puls påverkas av medicinintag
- om du lider av något tillstånd i hjärnan som ger krampanfall eller om du lider av andra sjukdomar i centrala nervsystemet

Innan du får Gadovist ska du tala om för din läkare om något av detta gäller dig. Din läkare kommer sedan att avgöra om det är möjligt att genomföra undersökningen eller inte.

- Allergiliknande reaktioner kan uppstå efter användning av Gadovist. Allvarliga reaktioner är möjliga. Fördröjdareaktioner har observerats (efter timmar eller dagar) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- Tala om för din läkare om du har en pacemaker i ditt hjärta eller om du har några implantat eller agraffer innehållande järn i din kropp.
- Användning av Gadovist rekommenderas inte om du är yngre än 18 år

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Bland dessa ska mediciner som påverkar hjärtrytmerna eller pulsen särskilt uppmärksammas.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Berätta för din läkare om du är gravid eller kan vara gravid, eftersom Gadovist inte ska användas under graviditet, om intedet anses absolut nödvändigt.

Berätta för din läkare om du ammar eller kommer att amma.

Amning måste avbrytas i minst 24 timmar (ett dygn) efter att du fått Gadovist.

Viktig information om några innehållsämnen i GADOVIST

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (baserad på den genomsnittliga dos som en person på 70 kg behöver), d.v.s. läkemedlet är nästan 'natriumfritt'.

3. HUR DU ANVÄNDER GADOVIST

Gadovist injiceras av en läkare genom en tunn nål in i en ven. Gadovist ges omedelbart före MRT-undersökningen.

Du kommer att vara under observation i minst 30 minuter efter injektionen.

Hur stor dos Gadovist du får beror på din kroppsvikt och på vilket område avbildningen gäller.

I allmänhet räcker en engångsinjektion på 0,1 milliliter Gadovist per kg kroppsvikt (för en person som väger 70 kg betyder detta en dos på 7 milliliter). Maximalt kan man ge totalt 0,3 milliliter Gadovist per kg kroppsvikt.

I slutet av denna bipacksedel finns ytterligare information om hur Gadovist ska administreras och handteras.

Om du har fått för stor mängd av GADOVIST:

Överdoserings är osannolik. Om överdosering dock sker, kommer läkaren att behandla eventuella symtom. I vissa fall kommer läkaren att kolla om ditt hjärta och dina njurar fungerar som de ska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Gadovist orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Nedan anges en förteckning av eventuella biverkningar enligt hur vanliga de är. Följande kategorier används:

Mindre vanliga: mellan 1 och 10 av 1000 patienter kan få dessa biverkningar.

Sällsynta: mellan 1 och 10 av 1 000 patienter kan få dessa biverkningar.

Biverkningar som man observerat underkliniska provningar innan Gadovist blev godkänd:

Mindre vanliga	Sällsynta
Huvudvärk	Problem med luktsinnet
Yrsel	Andningssvårigheter
Domningar och stickningar	Kräkningar
Problem med smaksinnet	Nässelutslag
Illamående	Hudutslag
Vidgning av blodkärl	Blodtrycksfall
Smärta vid injektionsstället	Allergiliknande reaktioner
Reaktioner vid injektionsstället	

Kortvarig, lindrig till medelsvår köld- eller värmekänsla eller smärta vid injektionsstället har observerats som mindre vanligt, i samband med eller efter injektion av Gadovist. Gadovist kan orsaka lokal smärta som kan vara i flera minuter om det injiceras utanför venen.

Ytterligare biverkningar som har rapporterats efter godkännandet av Gadovist:

Sällsynta
Hjärtstillestånd, Snabb puls
Medvetslöshet, Konvulsioner
Bindehinneinflammation, Svullna ögonlock
Andningssvårigheter (bronkospasm, svullnad i halsen), Andningsstillestånd, Blåa läppar, Hosta, Nysningar
Svullet ansikte, Kraftiga svettningar, Klåda, Hudrodnad
Svimningar, vallningar
Stark värmekänsla, Allmän känsla av att inte må bra
Allvarliga allergiliknande reaktioner (chock)

Som för andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel, kan i sällsynta fall **allergiliknande reaktioner** (överkänslighet och anafylaxi) uppstå, inklusive allvarliga reaktioner (chock) som kan kräva omedelbar medicinsk behandling. Lindrig svullnad i ansiktet, läppar, tunga eller hals, hosta, klåda, rinnande näsa, nysningar och nässelutslag kan vara de första tecknen på att en allvarlig reaktion är på väg att utvecklas.

Tala omedelbart om för personalen på MRT-enheten om du upplever något av dessa tecken eller får andningssvårigheter.

Fördröjda allergiliknande reaktioner har observerats i sällsynta fall. Dessa har uppstått flera timmar eller dagar efter administration av Gadovist. Om detta skulle hända dig, tala om det för din läkare eller röntgenläkare.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller röntgenläkare.

5. HUR GADOVIST SKA FÖRVARAS

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är gadobutrol 604,72 mg motsvarande 1 mmol/ml
- Övriga innehållsämnen är kalkobutrolnatrium, trometamol, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

1 injektionsflaska med 7,5 ml injektionsvätska innehåller 4535 mg gadobutrol.

1 injektionsflaska med 15 ml injektionsvätska innehåller 9070 mg gadobutrol.

1 injektionsflaska med 30 ml injektionsvätska innehåller 18141 mg gadobutrol.

1 infusionsflaska med 65 ml injektionsvätska innehåller 39307 mg gadobutrol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gadovist är en klar, färglös eller ljusgul lösning. Förpackningarna innehåller:

1 eller 10 injektionsflaskor med 7,5, 15 eller 30 ml injektionsvätska, lösning.

1 eller 10 infusionsflaskor med 65 ml injektionsvätska, lösning (i 100-ml infusionsflaskor).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

[Kompletteras nationellt]

Tillverkare:

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

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike	Gadovist
Belgien	Gadovist
Danmark	Gadovist

Finland	Gadovist
Frankrike	Gadovist
Tyskland	Gadovist
Grekland	Gadovist
Irland	Gadovist
Italien	Gadovist
Luxemburg	Gadovist
Nederländerna	Gadovist
Norge	Gadovist
Portugal	Gadovist
Spanien	Gadovist
Sverige	Gadovist
Storbritannien	Gadovist

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ} [Kompletteras nationellt].

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Före injektionen

Detta läkemedel är en klar, färglös eller ljusgul lösning. Lösningen bör inspekteras innan den används. Gadovist bör inte användas om lösningen är kraftigt missfärgad, om den innehåller partiklar eller om förpackningen är defekt.

- Hantering

Injektionsflaskor

Gadovist bör inte dras upp i injektionsspruta förrän precis före användning. Kontrastmedel som inte används under en undersökning skall kasseras.

Förpackningar med större volym

Utöver det gäller följande användningen av infusionsflaskor med 65 ml injektionsvätska:

Kontrastmedlet måste administreras med en automatisk injektor. Slangen från injektorn till patienten måste bytas efter varje undersökning.

Allt kontrastmedel som blivit över i flaskan, slangarna och allt engångsmaterial till injektionssystemet måste kasseras inom 8 timmar. Alla ytterligare anvisningar från respektive apparattillverkare måste uppmärksammas noga.

Läkemedel som inte används under en undersökning ska kasseras enligt lokala förordningar.

Ytterligare information gällande användning av Gadovist finns under avsnitt 3 i denna bipacksedel.

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Gadovist 1,0 mmol/ml, injektionsvätska, lösning i förfyllda sprutor

Gadobutrol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till den läkare som ger dig Gadovist (röntgenläkaren) eller till personalen på sjukhuset/MRT-enheten.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta din läkare eller röntgenläkare.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad GADOVIST är och vad det används för
2. Innan du får GADOVIST
3. Hur du använder GADOVIST
4. Eventuella biverkningar
5. Hur GADOVIST ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD GADOVIST ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Gadovist är ett kontrastförstärkande medel som används vid magnetisk resonanstomografi (MRT) av hjärnan, ryggraden, blodkärlen, levern och njurarna.

MRT är en form av medicinsk bildteknik baserad på vattenmolekylerens beteende i normal och abnormal vävnad. Tekniken bygger på ett invecklat system av magneter och radiovågor. Datorer behövs för att registrera aktiviteten och överföra detta till synliga bilder.

Gadovist finns som lösning för intravenös injektion (injektion i en ven). Detta läkemedel är endast avsett för diagnostik.

2. INNAN DU ANVÄNDER GADOVIST

Använd inte Gadovist

- om du är allergisk (överkänslig) mot gadobutrol eller något av övriga innehållsämnen i Gadovist (se "Vad Gadovist innehåller").

Var särskilt försiktig med GADOVIST

- om du har eller har haft allergier (t.ex. hösnuva, nässelutslag) eller astma
- om du tidigare upplevt en reaktion då du fått kontrasmedel
- om din njurfunktion är mycket svag
- om du har någon allvarlig hjärt- och kärlsjukdom
- om du har låga kalciumvärden
- om du eller någon inom din släkt någonsin haft problem med hjärtats elektriska rytm (förlängt QT-syndrom)
- om din hjärtrytm eller puls påverkas av medicinintag
- om du lider av något tillstånd i hjärnan som ger krampanfall eller om du lider av andra sjukdomar i centrala nervsystemet

Innan du får Gadovist ska du tala om för din läkare om något av detta gäller dig. Din läkare kommer sedan att avgöra om det är möjligt att genomföra undersökningen eller inte.

- Allergiliknande reaktioner kan uppstå efter användning av Gadovist. Allvarliga reaktioner är möjliga. Fördröjdareaktioner har observerats (efter timmar eller dagar) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).
- Tala om för din läkare om du har en pacemaker i ditt hjärta eller om du har några implantat eller agrafer innehållande järn i din kropp.
- Användning av Gadovist rekommenderas inte om du är yngre än 18 år

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Bland dessa ska mediciner som påverkar hjärtrytmerna eller pulsen särskilt uppmärksammas.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Berätta för din läkare om du är gravid eller kan vara gravid, eftersom Gadovist inte ska användas under graviditet, om intedet anses absolut nödvändigt.

Berätta för din läkare om du ammar eller kommer att amma.

Amning måste avbrytas i minst 24 timmar (ett dygn) efter att du fått Gadovist.

Viktig information om några innehållsämnen i GADOVIST

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos (baserad på den genomsnittliga dos som en person på 70 kg behöver), d.v.s. läkemedlet är nästan 'natriumfritt'.

3. HUR DU ANVÄNDER GADOVIST

Gadovist injiceras av en läkare genom en tunn nål in i en ven. Gadovist ges omedelbart före MRT-undersökningen.

Du kommer att vara under observation i minst 30 minuter efter injektionen.

Hur stor dos Gadovist du får beror på din kroppsvikt och på vilket område avbildningen gäller.

I allmänhet räcker en engångsinjektion på 0,1 milliliter Gadovist per kg kroppsvikt (för en person som väger 70 kg betyder detta en dos på 7 milliliter). Maximalt kan man ge totalt 0,3 milliliter Gadovist per kg kroppsvikt.

I slutet av denna bipacksedel finns ytterligare information om hur Gadovist ska administreras och handteras.

Om du har fått för stor mängd av GADOVIST:

Överdoserings är osannolik. Om överdosering dock sker, kommer läkaren att behandla eventuella symtom. I vissa fall kommer läkaren att kolla om ditt hjärta och dina njurar fungerar som de ska.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Gadovist orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Nedan anges en förteckning av eventuella biverkningar enligt hur vanliga de är. Följande kategorier används:

Mindre vanliga: mellan 1 och 10 av 1000 patienter kan få dessa biverkningar.

Sällsynta: mellan 1 och 10 av 1 000 patienter kan få dessa biverkningar.

Biverkningar som man observerat underkliniska provningar innan Gadovist blev godkänd:

Mindre vanliga	Sällsynta
Huvudvärk	Problem med luktsinnet
Yrsel	Andningssvårigheter
Domningar och stickningar	Kräkningar
Problem med smaksinnet	Nässelutslag
Illamående	Hudutslag
Vidgning av blodkärl	Blodtrycksfall
Smärta vid injektionsstället	Allergiliknande reaktioner
Reaktioner vid injektionsstället	

Kortvarig, lindrig till medelsvår köld- eller värmekänsla eller smärta vid injektionsstället har observerats som mindre vanligt, i samband med eller efter injektion av Gadovist. Gadovist kan orsaka lokal smärta som kan vara i flera minuter om det injiceras utanför venen.

Ytterligare biverkningar som har rapporterats efter godkännandet av Gadovist:

Sällsynta
Hjärtstillestånd, Snabb puls
Medvetslöshet, Konvulsioner
Bindehinneinflammation, Svullna ögonlock
Andningssvårigheter (bronkospasm, svullnad i halsen), Andningsstillestånd, Blåa läppar, Hosta, Nysningar
Svullet ansikte, Kraftiga svettningar, Klåda, Hudrodnad
Svimningar, vallningar
Stark värmekänsla, Allmän känsla av att inte må bra
Allvarliga allergiliknande reaktioner (chock)

Som för andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel, kan i sällsynta fall **allergiliknande reaktioner** (överkänslighet och anafylaxi) uppstå, inklusive allvarliga reaktioner (chock) som kan kräva omedelbar medicinsk behandling. Lindrig svullnad i ansiktet, läppar, tunga eller hals, hosta, klåda, rinnande näsa, nysningar och nässelutslag kan vara de första tecknen på att en allvarlig reaktion är på väg att utvecklas.

Tala omedelbart om för personalen på MRT-enheten om du upplever något av dessa tecken eller får andningssvårigheter.

Fördröjda allergiliknande reaktioner har observerats i sällsynta fall. Dessa har uppstått flera timmar eller dagar efter administration av Gadovist. Om detta skulle hända dig, tala om det för din läkare eller röntgenläkare.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller röntgenläkare.

5. HUR GADOVIST SKA FÖRVARAS

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg. dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är gadobutrol 604,72 mg motsvarande 1 mmol/ml
- Övriga innehållsämnen är kalkobutrolnatrium, trometamol, saltsyra och vatten för injektionsvätskor.

1 förfylld spruta med 5,0 ml lösning innehåller 3023 mg gadobutrol.

1 förfylld spruta med 7,5 ml lösning innehåller 4535 mg gadobutrol.

1 förfylld spruta med 10 ml lösning innehåller 6047 mg gadobutrol.

1 förfylld spruta med 15 ml lösning innehåller 9070 mg gadobutrol.

1 förfylld spruta med 20 ml lösning innehåller 12094 mg gadobutrol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Gadovist är en klar, färglös eller ljusgul lösning. Förpackningarna innehåller:

1 eller 5 förfyllda sprutor med 5, 7.5, 10 ml injektionsvätska, lösning (i 10-ml förfylld spruta)

1 eller 5 förfyllda sprutor med 15 ml injektionsvätska, lösning (i 17-ml förfylld spruta)

1 eller 5 förfyllda sprutor med 20 ml injektionsvätska, lösning

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:

[Kompletteras nationellt]

Tillverkare:

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

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike	Gadovist
Belgien	Gadovist

Danmark	Gadovist
Finland	Gadovist
Frankrike	Gadovist
Tyskland	Gadovist
Grekland	Gadovist
Irland	Gadovist
Italien	Gadovist
Luxemburg	Gadovist
Nederländerna	Gadovist
Norge	Gadovist
Portugal	Gadovist
Spanien	Gadovist
Sverige	Gadovist
Storbritannien	Gadovist

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ} [Kompletteras nationellt.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Före injektionen

Detta läkemedel är en klar, färglös eller ljusgul lösning. Lösningen bör inspekteras innan den används. Gadovist bör inte användas om lösningen är kraftigt missfärgad, om den innehåller partiklar eller om förpackningen är defekt.

- Hantering

Injektionsflaskor

Gadovist bör inte förberedas förrän precis före användning. Kontrastmedel som inte används under en undersökning skall kasseras

Läkemedel som inte används under en undersökning ska kasseras enligt lokala förordningar.

Ytterligare information gällande användning av Gadovist finns under avsnitt 3 i denna bipacksedel.