SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Gadovist 1,0 mmól/ml, stungulyf, lausn í áfylltum sprautum/rörlykjum

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 604,72 mg af gadóbútróli (jafngildi 1,0 mmól af gadóbútróli sem inniheldur 157,25 mg af gadólíníum).

1 áfyllt sprauta með 5,0 ml inniheldur 3.023,6 mg af gadóbútróli,
1 áfyllt sprauta með 7,5 ml inniheldur 4.535,4 mg af gadóbútróli,
1 áfyllt sprauta með 10 ml inniheldur 6.047,2 mg af gadóbútróli,
1 áfyllt sprauta með 15 ml inniheldur 9.070,8 mg af gadóbútróli,
1 áfyllt sprauta með 20 ml inniheldur 12.094,4 mg af gadóbútróli.

1 rörlykja með 15 ml inniheldur 9.070,8 mg af gadóbútróli,
1 rörlykja með 20 ml inniheldur 12.094,4 mg af gadóbútróli,
1 rörlykja með 30 ml inniheldur 18.141,6 mg af gadóbútróli.

Hjálparefni með þekkta verkun:1 ml inniheldur 0,00056 mmól (samsvarandi 0,013 mg) af natríum (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum sprautum/rörlykjum
Tær, litlaus eða ljósgulur vökvi.

Eðlis- og efnafræðilegir eiginleikar:
Osmósustyrkur við 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Seigjustig við 37°C:

Áfyllt sprauta	**Seigjustig (Við losun)**	**Seigjustig (Geymsluþol)**
Áfyllt sprauta úr gleri	4,96 mPa·s	4,96 mPa·s
Áfyllt sprauta úr plasti	4,96 mPa·s	5,10 mPa·s

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Þetta lyf er eingöngu ætlað til sjúkdómsgreiningar. Gadovist er ætlað til notkunar fyrir fullorðna og börn á öllum aldri (þar á meðal fullburða nýbura):

- Skuggaefni til nota við segulómun á heila og mænu (MRI)
- Skuggaefni til nota við segulómun á lifur og nýrum hjá sjúklingum þar sem vitað er um, eða sterkur grunur leikur á staðbundnum vefjaskemmdum, til þess að greina hvort vefjaskemmdirnar eru góðkynja eða illkynja.
- Skuggaefni til nota við segulómun á æðum (CE-MRA).

Gadovist má einnig nota til að greina sjúkdóma með segulómun annars staðar í líkamanum. Það auðveldar greiningu óeðlilegrar vefjamyndunar eða sára og hjálpar til við að aðgreina heilbrigðan vef frá sjúkum vef.

Gadovist skal eingöngu nota þegar greiningarupplýsingar eru nauðsynlegar og ekki fáanlegar með segulómun án skyggningar (unenchanced MRI).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu heilbrigðisstarfsfólk með reynslu af segulómun mega gefa Gadovist.

Lyfjagjöf

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð.
Skammturinn er gefinn í einni gjöf í æð (bolus). Strax á eftir er hægt að hefja segulómun (skömmu eftir að skuggaefnið er gefið í æð en háð því hver púlsaröðin er og hver tilgangur segulómunarinnar er).

Mestu skuggaáhrifin sjást við fyrstu umferð um slagæð í segulómun á æðum með skuggaefni og innan u.þ.b. 15 mínútna frá því að Gadovist er gefið í æð við ábendingum í miðtaugakerfi (tíminn er háður eðli vefjaskemmda og vefs).

T_1- púlsaröð hentar sérstaklega vel fyrir skönnun með skuggaefni.

Þegar skuggaefnið er gefið í æð skal, ef mögulegt er, láta sjúklinginn liggja á meðan. Þegar efnið hefur verið gefið, skal fylgjast með sjúklingnum að minnsta kosti í 30 mínútur því reynslan af skuggaefnum sýnir að meirihluti allra alvarlegra aukaverkana gerist innan þess tíma (sjá kafla 4.4).

Leiðbeiningar um notkun:

Lyfið er einnota.
Skoða skal lyfið fyrir notkun.
Ekki skal nota Gadovist ef um er að ræða verulega litabreytingu, ef í lyfinu eru agnir eða umbúðir eru skemmdar.

Áfylltar sprautur
Ekki skal taka áfylltu sprautuna úr pakkanum og undirbúa hana fyrir inndælingu fyrr en rétt áður en lyfið er gefið.
Ekki skal fjarlægja nálarhlífina af áfylltu sprautunni fyrr en rétt fyrir notkun.

Rörlykjur
Þjálfað starfsfólk á að gefa skuggaefni, með viðeigandi aðferðum og búnaði.
Ávallt skal viðhafa smitgát þegar skuggaefni er gefið.
Gefa á skuggaefnið með samhæfðum sjálfvirkum inndælingarbúnaði sem er viðurkenndur.
Fylgja á leiðbeiningum framleiðanda búnaðarins.

Skammtar

Nota skal minnsta skammtinn sem veitir nægjanlega skyggningu til greiningar. Skammtinn skal reikna út frá líkamsþyngd sjúklingsins og skal ekki fara yfir ráðlagðan skammt á hvert kílógramm líkamsþyngdar eins og fram kemur í þessum kafla.

Fullorðnir

Ábendingar í miðtaugakerfi:
Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 0,l mmól á hvert kg af líkamsþunga (mmól/kg líkamsþunga). Þetta jafngildir 0,1 ml/kg líkamsþunga af 1,0 M lausn.
Ef sterkur grunur um vefjaskemmd er enn fyrir hendi þrátt fyrir að segulómun gefi það ekki til kynna eða þegar nákvæmari vitneskja gæti haft áhrif á meðferð sjúklingsins, má gefa viðbótarskammt sem nemur allt að 0,2 ml/kg líkamsþunga innan 30 mínútna frá fyrstu gjöf í æð.
Gefa má að lágmarki skammt sem nemur 0,075 mmól af gadóbútróli á hvert kg líkamsþyngdar (jafngildir 0,075 ml af Gadovist á hvert kg líkamsþyngdar) til myndgreiningar á miðtaugakerfi (sjá kafla 5.1).

Segulómun á öllum líkama (að frátöldum segulómun á æðum):
Almennt séð á gjöf 0,1 ml af Gadovist á hvert kg líkamsþyngdar að vera nóg til að skera úr um klínísk vafaatriði.

Segulómun á æðum:
Myndherming ef skoða á 1 svið (field of view, FOV): 7,5 ml fyrir líkamsþyngd < 75 kg; 10 ml fyrir líkamsþyngd ≥ 75 kg (samsvarar 0,1-0,15 mmól/kg líkamsþunga).
Myndherming ef skoða á > 1 svið (field of view, FOV): 15 ml fyrir líkamsþyngd < 75 kg; 20 ml fyrir líkamsþyngd ≥ 75 kg (samsvarar 0,2-0,3 mmól/kg líkamsþunga).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Gadovist á aðeins að nota fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði < 30 ml/mín./1,73m^2) og fyrir sjúklinga í tengslum við lifrarígræðslu að undangengnu vandlegu mati á ávinningi og áhættu og ef sjúkdómsgreiningarupplýsingarnar eru mikilvægar og þeirra verður ekki aflað með segulómun án skuggaefnis (sjá kafla 4.4).
Reynist nauðsynlegt að nota Gadovist, á skammturinn ekki að fara yfir 0,1 mmól/kg líkamsþunga. Ekki skal nota meira en einn skammt við hverja skoðun. Vegna skorts á upplýsingum um endurtekna lyfjagjöf skal endurtekin inndæling á Gadovist ekki fara fram fyrr en liðnir eru að minnsta kosti 7 sólarhringar frá síðustu inndælingu.

Börn
Ráðlagður skammtur fyrir unglinga og börn á öllum aldri (þar á meðal fullburða nýbura) er 0,1 mmól af gadóbútróli á hvert kg líkamsþyngdar (samsvarandi 0,1 ml af Gadovist á hvert kg líkamsþyngdar) fyrir allar ábendingar (sjá kafla 4.1).

Nýburar allt að 4 vikna og ungbörn allt að 1 árs gömul
Vegna óþroskaðrar nýrnastarfsemi nýbura fyrstu 4 vikurnar og ungbarna á fyrsta aldursári, skal eingöngu nota Gadovist hjá þessum sjúklingum að undangengnu vandlegu mati og ekki stærri skammt en 0,1 mmól/kg líkamsþyngdar. Ekki má nota meira en einn skammt við hverja skoðun. Vegna skorts á upplýsingum um endurtekna lyfjagjöf skal endurtekin inndæling Gadovist ekki fara fram fyrr en liðnir eru að minnsta kosti 7 sólarhringar frá síðustu inndælingu.

Aldraðir (65 ára og eldri)
Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun. Gætt skal varúðar hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Möguleiki er á aukaverkunum svo sem roða og bólgu þegar Gadovist er sprautað í bláæðar með lítið holrými.

Venjulegar öryggiskröfur um segulómun, sérstaklega útilokun járnsegulvirkra efna, eiga einnig við þegar Gadovist er notað.

Gadóbútról má ekki gefa í mænuvökva. Tilkynnt hefur verið um alvarleg, lífshættuleg og banvæn tilfelli, einkum með viðbrögðum frá taugakerfi (t.d. dá, heilakvilli, flog), við notkun í mænuvökva.

Ofnæmisviðbrögð *eða önnur sérkennileg viðbrögð*
Eins og við á um önnur skuggaefni í æð, er hægt að tengja Gadovist við bráðaofnæmislík viðbrögð/ ofnæmisviðbrögð eða önnur sérkennileg viðbrögð *(t.d. brátt andnauðarheilkenni / lungnabjúgur með og án ofnæmisviðbragða)*, sem einkennast af viðbrögðum frá hjarta og æðum, öndunarfærum eða einkennum í húð og geta verið alvarleg, þar á meðal lost. Almennt eru sjúklingar með sjúkdóm í hjarta eða æðakerfi í meiri hættu á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum sem geta jafnvel valdið dauða.

Hættan á ofnæmisviðbrögðum getur verið meiri þegar um er að ræða:
- sögu um viðbrögð við skuggaefnum
- sögu um berkjuastma
- sögu um ofnæmiskvilla

Hjá sjúklingum með tilhneigingu til ofnæmis skal íhuga sérstaklega vandlega hvort nota skuli Gadovist og meta ávinning og áhættu af því.
Flest þessara einkenna koma fram innan hálfrar klukkustundar frá lyfjagjöf. Því er mælt með því að fylgst sé með sjúklingnum eftir lyfjagjöf. Síðkomin viðbrögð (að klukkustundum eða dögum liðnum) hafa einstaka sinnum komið fram (sjá kafla 4.8).
Lyfjameðferð við ofnæmisviðbrögðum *eða öðrum sérkennilegum viðbrögðum* svo og útbúnaður til bráðameðferðar er nauðsynlegur (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi
Áður en Gadovist er gefið er mælt með því að allir sjúklingar séu skimaðir fyrir röskun á nýrnastarfsemi (renal dysfunction) með rannsóknastofuprófum.

Greint hefur verið frá tilvikum altækrar nýrnatengdrar bandvefsaukningar (nephrogenic systemic fibrosis, NSF) í tengslum við notkun nokkurra skuggaefna sem innihalda gadólíníum fyrir sjúklinga með bráða eða langvinna alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gauklasíunarhraði <30 ml/mín./1,73m^2). Sjúklingar sem fara í lifrarígræðslu eru í sérstakri áhættu þar eð nýgengi bráðrar nýrnabilunar er hátt hjá þessum hópi.
Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og fyrir sjúklinga í tengslum við lifrarígræðslu, skal einungis nota Gadovist að undangegngnu vandlegu mati á ávinningi/áhættu og ef sjúkdómsgreiningarupplýsingarnar eru nauðsynlegar og þeirra verður ekki aflað með segulómun án skuggaefna vegna hættu á nýrnatengdri bandvefsaukningu við notkun Gadovist.

Blóðskilun skömmu eftir inngjöf Gadovist getur reynst gagnleg til að hreinsa Gadovist úr líkamanum. Ekki eru til neinar vísbendingar um að blóðskilun geti komið í veg fyrir eða sé nothæf sem meðhöndlun við altækri nýrnatengdri bandvefsaukningu hjá sjúklingum sem ekki eru þegar í blóðskilun.

Nýburar og ungbörn
Vegna óþroskaðrar nýrnastarfsemi nýbura fyrstu 4 vikurnar og ungbarna á fyrsta aldursári, skal eingöngu nota Gadovist hjá þessum sjúklingum að undangengnu vandlegu mati.

Aldraðir
Þar eð úthreinsun Gadovist um nýru getur verið skert hjá eldra fólki er sérstaklega mikilvægt að skima eftir röskun á nýrnastarfsemi hjá sjúklingum 65 ára og eldri.

Krampараskanir
Eins og við á um önnur gadólíníum innihaldandi skuggaefni er sérstök varúð nauðsynleg hjá sjúklingum með lágan krampaþröskuld.

Hjálparefni
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti (byggt á meðalmagni fyrir 70 kg einstakling), þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Upplýsingar liggja fyrir um notkun skuggaefna sem innihalda gadólíníum, þar á meðal gadóbútróls á meðgöngu eru takmarkaðar. Gadólíníum getur borist yfir fylgju. Ekki er vitað hvort útsetning fyrir gadólíníum tengist aukaverkunum hjá fóstri. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun við endurtekna háa skammta (sjá kafla 5.3). Gadovist skal ekki nota á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist notkunar gadólíníums.

Brjóstagjöf
Skuggaefni sem innihalda gadólíníum skiljast út í brjóstamjólk í mjög litlu magni (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við að venjulegir meðferðarskammtar hafi áhrif á ungabarnið vegna þess hve lítið skilst út í mjólkina og lítils frásogs frá meltingarveginum. Hvort haldið skuli áfram brjóstagjöf eða henni hætt í 24 klukkustundir eftir inngjöf Gadovist skal vera ákvörðun læknisins og mjólkandi móður.

Frjósemi
Dýrarannsóknir benda ekki til skerðingar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Heildaröryggi Gadovist er byggt á gögnum frá meira en 6.300 sjúklingum í klínískum rannsóknum og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Algengustu aukaverkanirnar sem fram komu (≥ 0,5 %) hjá sjúklingum sem fengu Gadovist eru höfuðverkur, ógleði og sundl.

Alvarlegustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu Gadovist eru hjartastopp, brátt andnauðarheilkenni / lungnabjúgur og alvarleg bráðaofnæmislík viðbrögð (þar með talin öndunarstöðvun og ofnæmislost).

Síðkomin bráðaofnæmislík eða önnur sérkennileg viðbrögð (klukkustundum og allt að nokkrum dögum síðar) hafa mjög sjaldan komið fram (sjá kafla 4.4).

Flestar aukaverkanirnar voru vægar eða miðlungs alvarlegar.

Aukaverkanir sem komu fram við notkun Gadovist eru sýndar í töflunni hér á eftir. Þær eru flokkaðar eftir líffærum (MedDRA). Notað er það MedDRA heiti sem best á við til að lýsa ákveðinni aukaverkun og samheitum hennar og ástandi því tengdu.

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum eru flokkaðar eftir tíðni.

Tíðni flokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: algengar: ≥1/100 til <1/10; sjaldgæfar: ≥1/1.000 til <1/100; mjög sjaldgæfar:≥1/10.000 til <1/1.000. Aukaverkanir sem eingöngu hafa komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu og þar sem ekki var hægt að meta tíðni, eru taldar upp sem "tíðni ekki þekkt".

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða við eftirlit eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Gadovist

	Tíðni			
Líffærakerfi	**Algengar**	**Sjaldgæfar**	**Mjög sjaldgæfar**	**Tíðni ekki þekkt**
Ónæmiskerfi		Ofnæmi/bráða-ofnæmislík viðbrögð*[#](t.d. bráðaofnæmislíkt lost (shock)[§]*, lost (circulatory collapse)[§]*, öndunarstopp[§]*, berkjukrampi[§], blámi[§], bólga í munni og koki[§]*, bjúgur í barkakýli[§], lágþrýstingur*, hækkaður blóðþrýstingur[§], brjóstverkur[§], ofsakláði, bjúgur í andliti, ofnæmisbjúgur (angioedema)[§], tárubólga[§], bjúgur í augnloki, roðnun, ofsviti[§], hósti[§], hnerri[§], sviðatilfinning[§], fölvi[§])		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl Bragðtruflanir Náladofi	Skert meðvitund* Krampar, Lyktarglöp	
Hjarta			Hraðsláttur, Hjartsláttarónot	Hjartastopp*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Mæði*		Brátt andnauðarheilkenni (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS))*[1] Lungnabjúgur*[1]
Meltingarfæri	Ógleði	Uppköst	Munnþurrkur	
Húð og undirhúð		Roðaþot, Kláði (þar með talinn útbreiddur kláði), Útbrot (þar með taldir kláðablettir og dreifð dröfnuörðukláða-útbrot)		Altæk nýrnatengd bandvefsaukning (NSF)
Almennar aukaverkanir		Viðbrögð á stungustað[0] Hitatilfinning	Lasleiki, Kuldatilfinning	

* Greint hefur verið frá lífshættulegum aukaverkunum og/eða aukaverkunum sem valdið hafa dauða
# Engin einstök aukaverkun af þeim sem taldar eru upp undir liðnum ofnæmi/bráðaofnæmislík viðbrögð, kom fram í klínískum rannsóknum af tíðni sem var algengari en mjög sjaldgæf (nema ofsakláði).

§ Ofnæmi / bráðaofnæmislík viðbrögð hafa einungis komið fram við eftirlit eftir markaðssetningu (tíðni ekki þekkt).

0 Viðbrögð á stungustað (mismunandi) samanstanda af eftirfarandi: Inndælingu utan æðar, sviða á stungustað, kul á stungustað, hita á stungustað, roða á stungustað eða útbrot á stungustað, verk á stungustað, margúl á stungustað.

1 *Greint hefur verið frá þessum aukaverkunum með eða án ofnæmisviðbragða.*

Sjúklingar sem hafa tilhneigingu til ofnæmis verða oftar fyrir ofnæmisviðbrögðum en aðrir.

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um altæka nýrnatengda bandvefsaukningu með Gadovist (sjá kafla 4.4).

Komið hafa í ljós sveiflur í gildum sem mæla nýrnastarfsemi, þar á meðal hækkun á kreatíníni í sermi, eftir gjöf Gadovist.

Börn
Búist er við að tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana hjá börnum á öllum aldri (þar með töldum fullburða nýburum) sé sambærileg við aukaverkanir sem koma fram hjá fullorðnum, byggt á tveimur fasa I/III rannsóknum á stökum skömmtum, sem gerðar voru hjá 138 börnum á aldrinum 2-17 ára og 44 börnum á aldrinum <2 ára (sjá kafla 5.1). Þetta hefur verið staðfest í fasa IV rannsókn hjá meira en 1.100 sjúklingum á barnsaldri og með eftirliti eftir markaðssetningu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyfið hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Stærsti staki dagsskammtur sem rannsakaður hefur verið hjá mönnum er 1,5 mmól af gadóbútróli/kg líkamsþunga.
Ekki hefur verið greint frá eitrunum vegna ofskömmtunar við klíníska notkun enn sem komið er.

Þegar ofskömmtun verður fyrir slysni, er í öryggisskyni mælt með því að fylgst sé með hjarta- og æðastarfsemi (að meðtöldu hjartarafriti) og nýrnastarfsemi.

Þegar um ofskömmtun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er að ræða er unnt að fjarlægja Gadovist með blóðskilun. Eftir 3 blóðskilunarmeðferðir hafa um 98% af efninu verið fjarlægð úr líkamanum. Samt sem áður eru engar vísbendingar um að blóðskilun sé heppileg forvörn gegn altækri nýrnatengdri bandvefsaukningu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Skuggaefni sem hafa meðseglandi (paramagnetic) áhrif,
ATC flokkur: V08C A09.

Verkunarháttur
Skugga-aukandi áhrifin stafa af gadóbútróli, sem er hlutlaust samband gadólíníums (III) og hringtengda sambandsins tvíhýdroxý-hýdroxýmetýl-própýl-tetraazacýcló-dódecan-þríediksýru (bútról).

Lyfhrif
Slökun (relaxivity) gadóbútróls, mæld *in vitro* í blóði/plasma úr mönnum við lífeðlisfræðilegar aðstæður og við styrk segulsviðs sem skiptir máli klínískt (1,5 og 3,0 T) er á bilinu 3,47-4,97 l/mmól/sek.
Við klíníska skammta veldur mikil slökun gadóbútróls styttingu á slökunartíma róteinda í vefjavökva. Stöðugleiki gadóbútról sambandsins hefur verið rannsakaður *in vitro* við lífeðlisfræðilegar aðstæður (í mannasermi við pH 7,4 og 37°C) á 15 daga tímabili. Magn gadólíníumjóna sem losaðar voru úr gadóbútróli voru undir magngreiningarmörkum sem eru 0,1 mól% af heildarmagni gadólíníums, sem sýnir mikinn stöðugleika gadóbútrólsambandsins við þær aðstæður sem rannsóknin var framkvæmd við.

Klínísk verkun
Í fasa III í lykilrannsókn (pivotal study) á lifur var meðalnæmni í samsettum rannsóknum fyrir og eftir segulómun 79% hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Gadovist og sértækni var 81% við leit að meinsemd og flokkun meinsemda í lifur sem grunur lék á að væru illkynja (greining byggð á sjúklingum).

Í fasa III í lykilrannsókn á nýrum var meðalnæmni 91% (greining byggð á sjúklingum) og 85% (greining byggð á meinsemd) við flokkun góðkynja og illkynja nýrnameinsemda. Meðal sértækni við greiningu byggðri á sjúklingum var 52% og í greiningu byggðri á meinsemd var hún 82%.

Aukning í næmni við segulómun við gjöf skuggaefnis fyrir og eftir segulómum samanborið við fyrir gjöf skuggaefnis hjá sjúklingum sem fengu Gadovist, var 33% í lifrarrannsókninni (greining byggð á sjúklingum) og 18% í nýrnarannsókninni (greining byggð á sjúklingum sem og meinsemd). Aukningin í sértækni við segulómun við gjöf skuggaefnis fyrir og eftir segulómun samanborið við fyrir gjöf skuggaefnis, var 9% í lifrarrannsókninni (greining byggð á sjúklingum) á meðan það var engin aukning í sértækni í nýrnarannsókninni (greining byggð á sjúklingum sem og meinsemd).
Allar niðurstöður eru meðalniðurstöður, fengnar í blindum rannsóknum (reader studies)

Í rannsókn sem framkvæmd var sem víxlsamanburður hjá sömu einstaklingum, var Gadovist borið saman við gadóteratmeglúmín (bæði við 0,1 mmól/kg) við skoðun á myndun illkynja meinsemda í heila hjá 132 sjúklingum.
Fyrsti aðal endapunkturinn var val á Gadovist fram yfir gadóoteratmeglúmín eða öfugt hjá hlutlausum matsaðila. Yfirburðir Gadovist komu fram í p-gildi upp á 0,0004. Frekari greining sýnir að Gadovist var valið fyrir 42 sjúklinga (32%) borið saman við val á gadóoteratmeglúmín fyrir 16 sjúklinga (12%) í heild. Fyrir 74 sjúklinga (56%) var alveg sama hvort skuggaefnið var gefið.
Fyrir viðbótarbreytur var hlutfall meinsemdar/heila marktækt hærra tölfræðilega fyrir Gadovist ($p < 0,0003$). Hlutfall aukningar var meira með Gadovist borið saman við gadóterat- meglúmín, með tölfræðilega marktækum mun fyrir blindaðan lesanda ($P < 0,0003$). Skuggaáhrif eftir Gadovist (129) borið saman við gadóteratmeglúmín (98) sýndi hærra meðalgildi. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur.
Í rannsókn sem var hönnuð sem víxlsamanburður hjá sömu einstaklingum var gadóbútról í minnkuðum skömmtum sem námu 0,075 mmól/kg borið saman við gadóteratmeglúmín í venjulegum skömmtum sem námu 0,1 mmól/kg við segulómun með skuggaefnum á miðtaugakerfi hjá 141 sjúklingi með versnandi skemmdir í miðtaugakerfi samkvæmt segulómun með gadóteratmeglúmíni. Aðalmælibreytur voru aukning á skýrleika vefjaskemmda (lesion contrast enhancement), útlit skemmda og afmörkun á útlínum skemmda. Myndir voru greindar af þremur óháðum og blinduðum greinendum. Sýnt var fram á að gadóbútról væri ekki síðri kostur en gadóteratmeglúmín (non-inferiority) varðandi bætingu umfram myndgreinigu án skuggaefna varðandi

allar þrjár aðalmælibreyturnar (a.m.k. 80% af verkun hélst), samkvæmt meðalgreinanda. Meðalfjöldi skemmda sem greindust með gadóbútróli (2,14) og gadóterati (2,06) var svipaður.

Börn
Gerðar hafa verið tvær fasa I/III rannsóknir á stökum skömmtum hjá 138 börnum sem gengust undir segulómun á heila og mænu, lifur og nýrum eða segulómun á æðum og 44 börnum á aldrinum <2 ára (þar með töldum fullburða nýburum), sem fara áttu í hefðbundna segulómun á einhverjum líkamshluta. Sýnt var fram á greiningarnæmni og aukið greiningaröryggi á öllum gildum sem metin voru í rannsóknunum og enginn munur var á milli mismunandi aldurshópa barna eða milli barnanna og fullorðinna. Gadovist þoldist vel í rannsóknunum og öryggi gadóbútróls var það sama og hjá fullorðnum.

Klínískt öryggi:
Lagt var mat á eðli og tíðni aukaverkana eftir gjöf Gadovist við ýmsum ábendingum í stórri, fjölþjóðlegri, framskyggnri rannsókn án íhlutunar (GARDIAN). Þýðið sem lagt var til grundvallar mati á öryggi samanstóð af 23.708 sjúklingum á öllum aldri, þ.m.t. börnum (n = 1.142; 4.8%) og öldruðum (n = 4.330; 18,3% á aldrinum 65 ára til <80 ára og n = 526; 2,2% ≥80 ára). Miðgildi aldurs var 51,9 ár.
Tilkynnt var um alls 251 meintilvik (adverse event) hjá 202 sjúklingum (0,9%) og um 215 tilvik sem voru flokkuð sem aukaverkanir (adverse drug reactions) hjá 170 sjúklingum (0,7%), meirihluti þessara tilvika voru væg eða miðlungi alvarleg.
Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru ógleði (0,3%), uppköst (0,1%) og sundl (0,1%). Tíðni aukaverkana var 0,9% hjá konum og 0,6% hjá körlum. Enginn munur var á tíðni aukaverkana eftir stærð skammta af gadóbútróli. Fjórir af þeim 170 sjúklingum sem fengu aukaverkanir (0,02%) fengu alvarlega aukaverkun og leiddi ein þeirra (bráðaofnæmislost) til dauðsfalls.
Tilkynnt var um meintilvik hjá 8 af 1.142 börnum (0,7%). Hjá 6 börnum voru þessi meintilvik flokkuð sem aukaverkanir (0,5%).

Skert nýrnastarfsemi:
Í framskyggnri lyfjafaraldsfræðilegri rannsókn (GRIP), sem gerð var til að leggja mat á hugsanlega hættu á altækri nýrnatengdri bandvefsaukningu hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, fengu 908 sjúklingar með mismunandi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi Gadovist í venjulegum samþykktum skömmtum fyrir segulómun. Öllum sjúklingum, þar á meðal 234 sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR <30 ml/mín/1,73 m^2) sem ekki höfðu áður fengið önnur skuggaefni sem innihéldu gadólíníum, var fylgt eftir í tvö ár með tilliti til ummerkja og einkenna altækrar nýrnatengdrar bandvefsaukningar. Enginn sjúklingur sem tók þátt í rannsókninni fékk altæka nýrnatengda bandvefsaukningu.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing
Eftir að gadóbútról hefur verið gefið í æð dreifist það fljótt um millifrumuvökvann. Plasmapróteinbinding er óveruleg. Lyfjahvörf gadóbútróls í mannslíkamanum eru skammtaháð. Eftir skammta upp að 0,4 mmól gadóbútróls/kg líkamsþyngdar, minnkar gildi í plasma í tveimur fösum. Eftir 0,1 mmólar skammt af gadóbútróli/kg líkamsþyngdar, voru 0,59 mmól af gadóbútróli/l plasma mælt 2 mínútum eftir inndælingu og 0,3 mmól af gadóbútróli/l plasma 60 mínútum eftir inndælingu.

Umbrot
Engin niðurbrotsefni hafa fundist í plasma eða þvagi.

Brotthvarf
Innan tveggja klukkustunda voru rúmlega 50% og innan 12 klst. meira en 90% af gefnum skammti skilin út með þvagi með meðalhelmingunartíma 1,8 klst. (1,3-2,1 klst.) í samræmi við brotthvarfstíma um nýru. Væri skammturinn 0,1 mmól af gadóbútróli á hvert kg líkamsþunga, voru 100,3 ± 2,6% af skammtinum að meðaltali skilin út innan 72 klst. frá gjöf í æð. Hjá heilbrigðum einstaklingum er

nýrnaúthreinsun gadóbútróls 1,1 til 1,7 ml/mín. kg og þar af leiðandi sambærileg við nýrnaúthreinsun inúlíns, sem bendir til þess að brotthvarf gadóbútróls sé aðallega með gauklasíun. Innan við 0,1% af skammti er skilið út með saur.

Einkenni hjá ákveðnum sjúklingahópum

Börn
Lyfjahvörf gadóbútróls hjá börnum yngri en 18 ára eru eins og hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2).

Gerðar hafa verið tvær fasa I/III rannsóknir á stökum skömmtum hjá börnum yngri en 18 ára. Lyfjahvörf voru metin hjá 130 börnum á aldrinum 2 til 17 ára og 43 sjúklingum <2 ára (þar með taldir fullburða nýburar).
Sýnt var fram á að lyfjahvörf gadóbútróls hjá börnum á öllum aldri eru svipuð og hjá fullorðnum sem leiddi til svipaðra gilda fyrir flatarmál undir ferli (AUC), úthreinsun úr plasma miðað við líkamsþyngd (body weight normalized plasma clearance, Cl_{tot}) og dreifingarrúmmál (V_{ss}), svo og helmingunartíma brotthvarfs og útskilnaðarhraða. Um það bil 99% (miðgildi) af gefnum skammti skildist út í þvagi innan 6 klukkustunda (þessar upplýsingar fengust hjá 2 til 17 ára aldurshópnum).

Aldraðir (65 ára og eldri)
Vegna lífeðlisfræðilegra breytinga sem verða á nýrnastarfsemi með hækkandi aldri, jókst altæk útsetning hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum (65 ára og eldri) um u.þ.b. 33% (karlar) og 54% (konur) og endanlegur helmingunartími um u.þ.b. 33% (karlar) og 58% (konur). Útskilnaður úr plasma minnkar um u.þ.b. 25% hjá karlmönnum og 35% hjá konum. Skammtur sem gefinn var, hafði skilist út í þvagi að fullu eftir 24 klst. hjá öllum sjálfboðaliðum og enginn munur var á milli aldraðra og yngri heilbrigðra sjálfboðaliða.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi lengdist helmingunartími gadóbútróls í sermi vegna minnkunar á nýrnahnoðrasíun. Endanlegur meðalhelmingunartími lengdist um 5,8 klst. hjá sjúklingum með miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi ($80>CL_{CR}>30$ ml/mín.) og jókst frekar í 17,6 klst. hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi sem ekki voru í blóðskilun ($CL_{CR}<30$ ml/mín.). Meðalútskilnaður í sermi minnkaði um 0,49 ml/mín./kg hjá sjúklingum með væga til miðlungs nýrnaskerðingu ($80>CL_{CR}>30$ ml/mín.) og í 0,16 ml/mín./kg hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi sem ekki voru í skilun ($CL_{CR}<30$ ml/mín.). Alger útskilnaður í þvagi sást innan 72 klst. hjá sjúklingum með væga eða miðlungs skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi hafði um 80% af skammtinum skilist út í þvagi innan 5 daga (sjá einnig kafla 4.2 og 4.4).
Hjá sjúklingum sem gengust undir blóðskilun, var gadóbútról nánast alveg horfið úr sermi eftir þriðju blóðskilun.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Í rannsóknum á eituráhrifum á æxlun olli endurtekin meðferð í bláæð seinþroska fósturvísa hjá rottum og kanínum og aukningu á dauða fósturvísa hjá rottum, kanínum og öpum, við skammta sem voru 8 til 16 faldir (byggt á líkamsyfirborði) eða 25 til 50 faldir (byggðir á líkamsþyngd) skammtar sem notaðir eru til sjúkdómsgreininga hjá mönnum. Ekki er vitað hvort þessi áhrif geti einnig komið fram við eina gjöf.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir gjöf stakra eða endurtekinna skammta hjá nýfæddum og ungum rottum leiddu ekki í ljós neitt sem bent gæti til sérstakrar hættu við notkun hjá börnum á hvaða aldri sem er, þar með töldum fullburða nýburum og ungabörnum.

Minna en 0,1% af gefnum skammti geislamerkts gadóbútróls, sem gefinn var mjólkandi rottum í bláæð, barst til afkvæma með mjólk.

Í ljós kom að frásog eftir inntöku hjá rottum var mjög lítið og talið vera að magni til um 5% byggt á hlutfalli skammts sem var skilið út með þvagi.

Í forklínískum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi fyrir hjarta og æðar sást skammvinn skammtaháð aukning í blóðþrýstingi og samdráttareiginleikum hjartans. Þessi áhrif hafa ekki komið fram hjá mönnum.

Rannsóknir á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að langur líftími og leysanleiki skuggaefna sem innihalda gadólíníum benda til þess að þau geti dreifst um vatnasvæði og hugsanlega í grunnvatn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kalkóbútrólnatríum
trómetamól
saltsýra (til að stilla sýrustig)
vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, vegna þess að rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár (áfylltar sprautur).
3 ár (rörlykjur).

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar:
Farga skal afgangslausn sem ekki er notuð við hverja rannsókn. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan, eðlisfræðilegan og örverufræðilegan stöðugleika í 24 klst. við 20-25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef það er ekki gert, eru geymsluskilyrði fyrir notkun og ráðlagður geymslutími meðan á notkun stendur á ábyrgð notandans.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluþol lyfsins eftir að umbúðir hafa verið rofnar, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

<u>Glersprautur:</u>
Ein 10 ml áfyllt sprauta (úr gleri af tegund I) með stimpli (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu) og nálarhlíf (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu), sem inniheldur 5 ml, 7,5 ml eða 10 ml af stungulyfi, lausn.

Ein 17 ml áfyllt sprauta (úr gleri af tegund I) með stimpli (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu) og nálarhlíf (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu), sem inniheldur 15 ml af stungulyfi, lausn.

Ein 20 ml áfyllt sprauta (úr gleri af tegund I) með stimpli (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu) og nálarhlíf (úr teygjanlegri klóróbútýlfjölliðu), sem inniheldur 20 ml af stungulyfi, lausn.

Plastsprautur:
Ein 10 ml áfyllt sprauta (úr cýklóólefínfjölliðu) með stimpli (úr sílíkonhúðuðu brómóbútýli) og nálarhlíf (úr hitaþjálli fjölliðu), sem inniheldur 5 ml, 7,5 ml eða 10 ml af stungulyfi, lausn.

Ein 20 ml áfyllt sprauta (úr cýklóólefínfjölliðu) með stimpli (úr sílíkonhúðuðu brómóbútýli) og nálarhlíf (úr hitaþjálli fjölliðu), sem inniheldur 15 ml eða 20 ml af stungulyfi, lausn.

Rörlykjur:
Ein 65 ml rörlykja (úr cýklóólefínfjölliðu) með stimpli (úr pólýísópreni af tegund I, sílíkonhúðuðu með sílíkonolíu), nálarhlíf (úr klóróbútýlgúmmíi), hörðum bol (úr pólýkarbónati), öryggishlíf (úr pólýprópýleni) og ró (úr pólýkarbónati), sem inniheldur 15 ml, 20 ml eða 30 ml af stungulyfi, lausn.

Pakkningastærðir:
1 eða 5 áfylltar sprautur
1 eða 5 rörlykjur

Sjúkrahúspakkningar:
5 áfylltar sprautur með 5, 7,5, 10, 15 eða 20 ml af stungulyfi, lausn
5 rörlykjur með 15, 20 eða 30 ml af stungulyfi, lausn

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal afgangslausn eftir hverja rannsókn í samræmi við gildandi reglur.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Laustengda ferilmiðann (peel-off tracking label) á áfylltu sprautunni/rörlykjunni skal festa við skýrslu sjúklingsins til þess að hægt sé að skrá rétt það gadólíníum skuggaefni sem notað er. Einnig skal skrá skammtastærðina sem notuð er. Ef notaðar eru rafrænar sjúkraskrár, skal skrá heiti lyfsins, lotunúmer og skammtinn í sjúkraskrá sjúklings.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/18/022/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. febrúar 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28. október 2026.