

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gadovist 1,0 mmol/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / patroon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 604,72 mg gadobutrol (gelijk aan 1,0 mmol gadobutrol met hierin 157,25 mg gadolinium).

1 voorgevulde spuit van 5,0 ml bevat 3023,6 mg van gadobutrol,
1 voorgevulde spuit van 7,5 ml bevat 4535,4 mg van gadobutrol,
1 voorgevulde spuit van 10 ml bevat 6047,2 mg van gadobutrol,
1 voorgevulde spuit van 15 ml bevat 9070,8 mg van gadobutrol,
1 voorgevulde spuit van 20 ml bevat 12094,4 mg van gadobutrol.

1 patroon van 15 ml bevat 9070,8 mg van gadobutrol,
1 patroon van 20 ml bevat 12094,4 mg van gadobutrol,
1 patroon van 30 ml bevat 18141,6 mg van gadobutrol.

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,00056 mmol (gelijk aan 0,013 mg) natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit / patroon

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

Fysisch-chemische eigenschappen:

Osmolaliteit bij 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscositeit bij 37 °C: 4,96 mPa·s

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Gadovist is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden (met inbegrip van atermen neonaten), voor:

- Contrastversterking bij craniale en spinale kernspinresonantie (MRI).
- Contrastversterkte MRI van lever of nieren bij patiënten waarbij een sterk vermoeden bestaat van of bewijs is voor de aanwezigheid van focale laesies teneinde deze laesies te classificeren als benigne dan wel maligne.
- Contrastversterking bij MR-angiografie (CE-MRA)

Gadovist kan ook gebruikt worden voor MRI van aandoeningen in het hele lichaam.

Het vergemakkelijkt visualisatie van abnormale structuren of letsels en helpt bij de differentiatie van gezond en pathologisch weefsel.

Gadovist mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Gadovist mag uitsluitend worden toegediend door een gezondheidsprofessional met ervaring in de praktijk van klinische MRI's.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

De vereiste dosis wordt intraveneus als een bolusinjectie toegediend. MRI met contrast-versterking kan onmiddellijk daarna beginnen (direct na de injectie, afhankelijk van de gebruikte pulssequenties en het protocol van het onderzoek).

Optimale signaalversterking wordt in de regel bij CE-MRA tijdens de arteriële “first pass” waargenomen en bij CNS-indicaties binnen een tijd van ongeveer 15 minuten na injectie met Gadovist (tijd is afhankelijk van type laesie/weefsel).

T1-gewogen scansequenties zijn in het bijzonder geschikt voor onderzoeken met contrastversterking.

Intravasculaire toediening van contrastmiddelen dient, indien mogelijk, te gebeuren terwijl de patiënt ligt. Na toediening moet de patiënt minstens een half uur onder observatie blijven omdat de ervaring leert dat het merendeel van de ongewenste effecten zich in die periode voordoet (zie rubriek 4.4).

Gebruiksaanwijzingen:

Dit product is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

Gadovist mag niet worden gebruikt als de oplossing ernstig is verkleurd, deeltjes bevat, of als de injectiespuit of het patroon beschadigd is.

Voorgevulde injectiespuiten

De voorgevulde injectiespuit dient onmiddellijk voor de toediening uit de verpakking genomen te worden en klaargemaakt te worden voor de injectie.

De dop van de tip dient onmiddellijk voor gebruik verwijderd te worden van de voorgevulde injectiespuit.

Patronen

Het toedienen van contrastmiddelen moet gebeuren door gekwalificeerd personeel met de nodige procedures en uitrusting.

Alle injecties met contrastmiddelen dienen te gebeuren met steriele techniek.

Het contrastmiddel dient toegediend te worden door middel van een injector van het type MEDRAD Spectris®.

De instructies van de fabrikant van het toestel moeten gevolgd worden.

Dosering

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

Volwassenen

CNS-indicaties:

De aanbevolen dosis voor volwassenen bedraagt 0,1 mmol per kilogram lichaamsgewicht (mmol/kg). Dit is gelijk aan 0,1 ml/kg lichaamsgewicht van de 1,0 M oplossing.

Indien ondanks een MRI zonder bijzonderheden een sterk klinisch vermoeden van een laesie blijft bestaan of wanneer meer nauwkeurige informatie invloed heeft op de behandeling van de patiënt, kan een tweede injectie tot een sterkte van 0,2 ml/kg lichaamsgewicht binnen 30 minuten na toediening van de eerste injectie worden gegeven.

Een dosis van 0,075 mmol gadobutrol per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 0,075 ml Gadovist per kg lichaamsgewicht) kan minimaal worden toegediend voor beeldvorming van het CNS (zie rubriek 5.1).

MRI van het hele lichaam (behalve MRA):

Over het algemeen volstaat de toediening van 0,1 ml Gadovist per kg lichaamsgewicht om de klinische vraag te beantwoorden.

CE-MRA:

Beeldvorming met 1 veld: 7,5 ml bij een lichaamsgewicht van minder dan 75 kg; 10 ml bij een lichaamsgewicht van 75 kg en hoger (overeenkomend met 0,1-0,15 mmol/kg lichaamsgewicht)

Beeldvorming met meer dan 1 veld: 15 ml bij een lichaamsgewicht van minder dan 75 kg; 20 ml bij een lichaamsgewicht van 75 kg en hoger (overeenkomend met 0,2-0,3 mmol/kg lichaamsgewicht)

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Gadovist mag bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien het nodig is Gadovist te gebruiken, dient de dosis niet groter te zijn dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient Gadovist niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties tenminste 7 dagen bedraagt.

Pediatrische populatie

Bij kinderen van alle leeftijden (met inbegrip van atermen neonaten) is de aanbevolen dosis voor alle indicaties 0,1 mmol gadobutrol per kilogram lichaamsgewicht (gelijk aan 0,1 ml Gadovist per kilogram lichaamsgewicht) (zie rubriek 4.1).

Neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud

Vanwege de nog niet volledig ontwikkelde nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud mag Gadovist bij deze patiënten alleen worden gebruikt na zorgvuldige overweging en in een dosering die 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht niet overschrijdt. Tijdens een scan mag niet meer dan één dosis worden gebruikt. Wegens een gebrek aan informatie over herhaalde toediening mag een injectie met Gadovist niet worden herhaald tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gadobutrol mag niet intrathecaal worden gebruikt. Bij intrathecaal gebruik zijn ernstige, levensbedreigende en fatale gevallen gemeld, voornamelijk met neurologische reacties (bijvoorbeeld coma, encefalopathie, insulten).

Bij het injecteren van Gadovist in aderen met een klein lumen, bestaat de kans op bijwerkingen zoals het ontstaan van roodheid en gezwollenheid.

De standaardveiligheidsmaatregelen voor kernspinresonantie, in het bijzonder het uitsluiten van ferromagnetisch materiaal, zijn ook van toepassing bij gebruik van Gadovist.

Overgevoeligheidsreacties of andere idiosyncratische reacties

Net als andere intraveneuze contrastmiddelen kan Gadovist gepaard gaan met anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties of andere idiosyncratische reacties (bijvoorbeeld acuut ademnoodsyndroom/longoedeem met en zonder de context van overgevoeligheidsreacties), gekenmerkt door cardiovasculaire, respiratoire of cutane symptomen en gaande tot ernstige reacties met inbegrip van shock. Patiënten met een cardiovasculaire aandoening lopen over het algemeen meer risico op een ernstige of zelfs fatale afloop van ernstige overgevoeligheidsreacties.

Het risico op overgevoeligheidsreacties kan hoger zijn in geval van:

- een vroegere reactie op contrastmedia
- een voorgeschiedenis van bronchiaal asthma
- een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen

Bij patiënten met neiging tot allergie moeten de risico's zeer zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen voor er beslist wordt om Gadovist te gebruiken.

De meeste reacties treden binnen een half uur na toediening op. Daarom is het aanbevolen de patiënt na de procedure te observeren. Vertraagde reacties (na uren tot meerdere dagen) zijn zelden waargenomen (zie rubriek 4.8).

Er moet medicatie voorhanden zijn om overgevoeligheidsreacties of andere idiosyncratische reacties te behandelen en men moet voorbereid zijn om (indien nodig) noodmaatregelen te treffen (zie rubriek 4.2).

Gestoorde nierfunctie

Het wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van Gadovist te screenen op nierfunctiestoornissen met behulp van laboratoriumtesten.

Er werd melding gemaakt van nefrogene systemische fibrose (NSF) die samenging met het gebruik van bepaalde gadoliniumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met acute en chronische ernstige nierinsufficiëntie ($GFR < 30 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten.

Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij Gadovist, dient het bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na toediening van Gadovist kan zinvol zijn om Gadovist uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat het opstarten van een hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, ondersteund.

Neonaten en zuigelingen

Vanwege de nog niet volledig ontwikkelde nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot

1 jaar oud mag Gadovist bij deze patiënten alleen worden gebruikt na zorgvuldige overweging.

Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadobutrol verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

Convulsiestoornissen

Zoals bij andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen het geval is, is speciale voorzichtigheid geboden bij patiënten met een lage drempel voor convulsies.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (op basis van de gemiddelde dosis die iemand van 70 kg krijgt) en is dus in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over het gebruik van op gadolinium gebaseerde contrastmiddelen, waaronder gadobutrol, bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Gadolinium kan de placenta passeren. Het is niet bekend of blootstelling aan gadolinium gepaard gaat met nadelige gevolgen voor de foetus. Dieronderzoeken toonden reproductietoxiciteit aan bij herhaalde toediening van hoge dosissen (zie rubriek 5.3). Gadovist dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw het gebruik van gadobutrol vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische dosissen worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het al dan niet doorgaan of onderbreken van borstvoeding voor een periode van 24 uur na toediening van Gadovist dient te worden bepaald door de arts en de borstvoedende moeder.

Vruchtbaarheid

Bij dierstudies is geen vermindering van de vruchtbaarheid waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Het algemene veiligheidsprofiel van Gadovist is gebaseerd op gegevens van meer dan 6300 patiënten in klinisch onderzoek, en van het toezicht na commercialisatie.

De meest frequent waargenomen bijwerkingen ($\geq 0,5$ %) bij patiënten die Gadovist kregen, zijn hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid.

De ernstigste bijwerkingen bij patiënten die Gadovist kregen, zijn hartstilstand, acuut ademnood-syndroom/longoedeem en ernstige anafylactoïde reacties (met inbegrip van ademhalingsstilstand en anafylactische shock).

Vertraagde anafylactoïde of andere idiosyncratische reacties (uren tot dagen later) werden zelden waargenomen (zie rubriek 4.4).

De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in intensiteit.

De met Gadovist waargenomen bijwerkingen worden in de tabel hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklassen (MedDRA) klassificatie. De meest geschikte MedDRA-term wordt gebruikt om een bepaalde reactie te beschrijven met de synoniemen en daarmee verband houdende aandoeningen.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek geclassificeerd naar hun frequentie.

De frequentiegroepen zijn gedefinieerd naar de volgende conventie: vaak: $\geq 1/100$ tot $<1/10$; soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$. De bijwerkingen die alleen werden gemeld na het in de handel brengen en waarvoor er geen frequentie geschat kon worden, staan vermeld onder “niet bekend”.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek of na het in de handel brengen bij patiënten behandeld met Gadovist

| Systeem/orgaan klassen | Frequentie | | | |
|---|---------------|---|---|---|
| | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
| Immuunsysteem aandoeningen | | Overgevoeligheids-/anafylactoïde reactie* [#] (bv. anafylactoïde shock ^{§*} , circulatoire collaps ^{§*} , ademhalingsstilstand ^{§*} , bronchospasme [§] , cyanose [§] , orofaryngeale zwelling ^{§*} , laryngeaal oedeem [§] , hypotensie*, verhoogde bloeddruk [§] , pijn in de borstkas [§] , urticaria, gezichtsoedeem, angio-oedeem [§] , conjunctivitis [§] , ooglidooedeem, warmteopwellingen, hyperhidrose [§] , hoesten [§] , niezen [§] , branderig gevoel [§] , bleekheid [§]) | | |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | Duizeligheid, Dysgeusie, Paresthesie | Bewustzijnsverlies*, convulsies, parosmie | |
| Hartaandoeningen | | | Tachycardie, Palpataties | Hartstilstand* |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen | | Dyspnoe* | | Acuut ademhalings syndroom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ADRS) ^{*1} , longoedeem ^{*1} |
| Gastro-intestinale stoornissen | Misselijkheid | Braken | Droge mond | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Erytheem, Jeuk (omvat veralgemeende jeuk), uitslag (omvat veralgemeende, maculaire, papulaire, jeukende uitslag) | | Nefrogene systemische fibrose (NSF) |
| Algemene aandoeningen | | Reactie op de aanprikplaats ⁰ , Warmtegevoel | Malaise, Koudegevoel | |

| Systeem/orgaan klassen | Frequentie | | | |
|------------------------------|------------|------|--------|-------------|
| | Vaak | Soms | Zelden | Niet bekend |
| toedieningsplaatsstoornissen | | | | |

* Bij deze bijwerkingen zijn meldingen gekend met levensbedreigende en/of fatale afloop .

Geen van de individuele symptomen vermeld onder overgevoeligheids-/anafylactoïde reacties gezien in klinische studies kwam vaker voor dan de frequentie 'zelden' (met uitzondering van urticaria)

§ Overgevoeligheids-/anafylactoïde reacties die pas tijdens het toezicht na commercialisatie aan het licht kwamen (frequentie niet bekend)

⁰ Reacties op de aanprikplaats (uiteenlopende soorten) omvatten de volgende termen: extravasatie, branderigheid, koudegevoel, warmtegevoel, erytheem of uitslag, pijn en hematoom op de aanprikplaats

¹ Deze bijwerkingen werden gemeld met en zonder de context van overgevoeligheidsreacties.

Patiënten met een neiging tot allergie hebben vaker last van overgevoeligheidsreacties dan anderen.

Geïsoleerde gevallen van Nefrogene systemische fibrose (NSF) zijn gemeld met Gadovist (zie rubriek 4.4).

Schommelingen van de nierfunctieparameters met inbegrip van verhogingen van het serumcreatinine zijn waargenomen na toediening van Gadovist.

Pediatrische patiënten

Op basis van twee fase I/III-studies met enkelvoudige dosis bij 138 patiënten van 2-17 jaar oud en 44 patiënten van 0-< 2 jaar oud (zie rubriek 5.1), zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen van alle leeftijden (met inbegrip van atermen neonaten) vergelijkbaar met het gekende bijwerkingenprofiel bij volwassenen. Dit werd bevestigd in een fase IV-studie waaraan meer dan 1.100 pediatrie patiënten deelnamen en in de postmarketingbewaking.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De maximale dagelijkse dosis die is getest bij de mens is 1,5 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht. Bij klinisch gebruik zijn tot op heden geen tekenen van intoxicatie door een overdosis gemeld.

In geval van een onopzettelijke overdosering wordt uit voorzorg aanbevolen de cardiovasculaire (incl. ECG) en renale functies goed in de gaten te houden.

In geval van een overdosering bij patiënten met nierinsufficiëntie, kan Gadovist met hemodialyse worden verwijderd. Na 3 dialyses is ongeveer 98% van het middel verwijderd uit het lichaam. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is ter preventie van Nefrogene systemische fibrose (NSF).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Paramagnetisch contrastmiddelen.
ATC-code: V08C A09

Werkingsmechanisme

Het contrastverhogend effect wordt tot stand gebracht door gadobutrol, het non-ionische complex bestaande uit gadolinium(III) en de macrocyclische ligand dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetra-aza-cyclododecaantri-azijnzuur (butrol).

Farmacodynamische effecten

De relaxatie van gadobutrol, gemeten in vitro in menselijk bloed/plasma onder fysiologische omstandigheden en bij klinisch relevante veldsterktes (1,5 en 3,0 T), ligt in het bereik van 3,47 – 4,97 l/mmol/sec.

Bij de klinische dosering leidt de uitgesproken relaxatie van gadobutrol tot een verkorting van de relaxatietijd van waterstof-protonen in weefselwater.

De stabiliteit van het gadobutrol complex is in vitro onder fysiologische omstandigheden bestudeerd (in natuurlijk menselijk serum, bij pH 7,4 en 37°C) over een periode van 15 dagen. De hoeveelheden vrijgekomen gadoliniumionen uit gadobutrol waren onder de detectielimiet van 0,1 mol% van het totale gadolinium, wat de hoge stabiliteit van het gadobutrol complex onder de geteste omstandigheden aantoont.

Klinische werkzaamheid

In een pivotale fase III leverstudie, in gecombineerde pre- en postcontrast MRI voor met Gadovist behandelde patiënten, was de gemiddelde sensitiviteit en de specificiteit voor laesie detectie en classificatie van vermoedde maligne lever laesies (patiëntgebaseerde analyse) respectievelijk 79% en 81%.

In een pivotale fase III nierstudie was de gemiddelde sensitiviteit 91% (patiëntgebaseerde analyse) en 85% (laesiegebaseerde analyse) voor classificatie van maligne en benigne nierlaesies. De gemiddelde specificiteit in een patiëntgebaseerde analyse was 52% en in een laesiegebaseerde analyse 82%.

De toename van de sensitiviteit van precontrast naar gecombineerde pre- en postcontrast MRI voor met Gadovist behandelde patiënten was 33% in de leverstudie (patiëntgebaseerde analyse) en 18% in de nierstudie (zowel patiënt- als laesiegebaseerde analyse). De toename in specificiteit van de precontrast naar de gecombineerde pre- en postcontrast MRI was 9% in de leverstudie (patiënt gebaseerd) terwijl er geen toename was in de specificiteit in de nierstudie (zowel patiënt- als laesiegebaseerde analyse).

Alle resultaten zijn gemiddelde resultaten verkregen in blinded reader studies.

In een intra-individuele, crossover studie, werd Gadovist vergeleken met gadoteraatmeglumine (beide 0,1 mmol/kg) voor de visualisering van aankleurende tumorale hersenletsels bij 132 patiënten.

Het primaire doeltreffendheidseindpunt was de algemene voorkeur voor Gadovist of gadoteraatmeglumine van de gemiddelde geblindeerde reviewer. De superioriteit van Gadovist werd aangetoond met een p-waarde van 0,0004. Meer in detail: De voorkeur ging uit naar Gadovist bij 42 patiënten (32%) en naar gadoteraatmeglumine bij 16 patiënten (12%). Bij 74 patiënten (56%) werd geen voorkeur voor een van beide contrastmiddelen opgegeven.

Het secundaire eindpunt “*lesion-to-brain ratio*” was statistisch significant hoger voor Gadovist ($p < 0,0003$). De signaalversterking was percentueel hoger met Gadovist dan met gadoteraatmeglumine, statistisch significant bevestigd door de geblindeerde reviewer ($p < 0,0003$).

De gemiddelde “*contrast-to-noise ratio*” was hoger met Gadovist (129) dan met gadoteraatmeglumine (98). Het verschil was niet statistisch significant.

In een studie ontworpen als een intra-individuele, crossover vergelijking werd gadobutrol in een verlaagde dosis van 0,075 mmol/kg vergeleken met megluminegadoteraat aan standaarddosis van 0,1 mmol/kg voor contrastversterkte MRI van het CNS bij 141 patiënten met aangetoonde CNS-laesies op megluminegadoteraat-versterkte MRI. De primaire variabelen waren laesiecontrastversterking, laesiemorfologie en afbakening van de laesiegrens. De beelden werden geanalyseerd door drie onafhankelijke geblindeerde lezers. Non-inferioriteit ten opzichte van megluminegadoteraat voor de mate van verbetering ten opzichte van niet-versterkte beeldvorming werd aangetoond voor alle drie de primaire variabelen (ten minste 80% van het effect behouden) op basis van de gemiddelde lezer. Het gemiddelde aantal laesies dat werd gedetecteerd door gadobutrol (2,14) en gadoteraat (2,06) was vergelijkbaar.

Pediatrische patiënten

Twee fase I/III-studies met enkelvoudige dosis werden uitgevoerd bij 138 pediatrische patiënten bij wie een CE-MRI van CNS, lever en nieren of een CE-MRA gepland was en bij 44 patiënten van 0- < 2 jaar oud (met inbegrip van atermen neonaten) bij wie een routine CE-MRI van om het even welk lichaamsdeel gepland was. Voor alle parameters die onderzocht werden in de studies, is een diagnostische doeltreffendheid en een toename in diagnostische zekerheid aangetoond en is er geen verschil tussen de pediatrische leeftijdsgroepen en bij vergelijking met volwassenen. In deze studies werd Gadovist goed getolereerd met hetzelfde veiligheidsprofiel voor gadobutrol als bij volwassenen.

Klinische veiligheid:

Het type en de frequentie van bijwerkingen na de toediening van Gadovist bij verschillende indicaties werd geëvalueerd in een grote internationale, prospectieve niet-interventionele studie (GARDIAN). De veiligheidspopulatie omvatte 23.708 patiënten van alle leeftijdsgroepen waaronder kinderen (n = 1142; 4,8%) en ouderen (n = 4330; 18,3% tussen de 65 en < 80 jaar en n = 526; 2,2% ≥ dan 80 jaar). De mediane leeftijd bedroeg 51,9 jaar.

202 patiënten (0,9%) rapporteerden in totaal 251 bijwerkingen (AE's), 170 (0,7%) patiënten rapporteerden 215 voorvallen gecategoriseerd als bijwerkingen door het geneesmiddel (ADR's), waarvan de meerderheid (97,7%) licht tot matig van intensiteit was.

De meest gedocumenteerde bijwerkingen waren misselijkheid (0,3%), gevolgd door braken (0,1%) en duizeligheid (0,1%). Bijwerkingen percentages waren 0,9% bij vrouwen en 0,6% bij mannen. Er waren geen verschillen in bijwerkingen percentages afhankelijk van de dosis gadobutrol. Vier van de 170 patiënten met bijwerkingen (0,02%) ondervonden een ernstige bijwerking, met één voorval (anafylactische shock) met fatale afloop.

Bij de pediatrische populatie werden bij 8 van de 1142 (0,7%) kinderen bijwerkingen gemeld. Bij zes kinderen werden deze bijwerkingen geclassificeerd als bijwerkingen door het geneesmiddel (0,5%).

Nierfunctiestoornis

In een prospectieve farmaco-epidemiologische studie (GRIP) om de omvang van het potentiële risico voor de ontwikkeling van nefrogene systemische fibrose (NSF) bij patiënten met een nierfunctiestoornis te beoordelen, ontvingen 908 patiënten met een verschillende mate van nierfunctiestoornis Gadovist in de goedgekeurde standaarddosis voor CE-MRI.

Alle patiënten, waaronder 234 met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) die geen andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen hadden gekregen, werden gedurende 2 jaar gevolgd op tekenen en symptomen van NSF. Geen enkele patiënt die deelnam aan het onderzoek ontwikkelde NSF.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt gadobutrol snel verdeeld over de extracellulaire ruimte. Binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar. De farmacokinetiek van gadobutrol bij de mens is dosisafhankelijk. Na doses tot 0,4 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht daalt de plasmaconcentratie op bifasische wijze.

Bij een dosis van 0,1 mmol gadobutrol/kg LG bedroeg de gemiddelde plasmaconcentratie 0,59 mmol gadobutrol/l plasma 2 minuten na de injectie en 0,3 mmol gadobutrol/l plasma 60 minuten na de injectie.

Biotransformatie

In plasma of urine worden geen metaboliëten waargenomen.

Eliminatie

Binnen twee uur is meer dan 50% en binnen 12 uur meer dan 90% van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 1,8 uur (1,3 – 2,1 uur), wat overeenkomt met de renale eliminatiesnelheid. Bij een dosis van 0,1 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht was een gemiddelde van 100,3 % ± 2,6 % van de dosis uitgescheiden binnen 72 uur na toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de renale klaring van gadobutrol 1,1 tot 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ en is zodoende vergelijkbaar met de klaring van inuline. Hieruit blijkt dat gadobutrol voornamelijk door glomerulaire filtratie wordt uitgescheiden. Minder dan 0,1 % van de dosis wordt via de feces uitgescheiden.

Kenmerken in speciale patiëntenpopulaties

Pediatriëche patiënten

De farmacokinetiek van gadobutrol is bij pediatriëche patiënten jonger dan 18 jaar en bij volwassenen vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Er werden twee fase I/III-studies met een enkelvoudige dosis uitgevoerd bij pediatriëche patiënten jonger dan 18 jaar. De farmacokinetiek werd beoordeeld bij 130 pediatriëche patiënten in de leeftijd van 2- <18 jaar en bij 43 pediatriëche patiënten jonger dan 2 jaar (met inbegrip van atermen neonaten). Aangevoond werd dat het farmacokinetisch (FK) profiel van gadobutrol vergelijkbaar was bij kinderen van alle leeftijden en bij volwassenen, wat in vergelijkbare waardes resulteerde voor het gebied onder de curve (AUC), de voor het lichaamsgewicht genormaliseerde plasmaklaring (CL_{tot}) en het distributievolumen (V_{ss}), en ook de eliminatiehalfwaardetijd en de excretiesnelheid. Ongeveer 99% (mediane waarde) van de dosis werd binnen 6 uur teruggevonden in de urine (deze informatie was afkomstig van de groep patiënten met een leeftijd van 2 tot <18 jaar).

Bejaarden (65 jaar en ouder)

Door fysiologische veranderingen in de nierfunctie met de leeftijd, steeg bij bejaarde gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder) de systemische blootstelling met ongeveer 33% (mannen) en 54% (vrouwen) en de terminale halfwaardetijd met ongeveer 33% (mannen) en 58% (vrouwen). De plasmaklaring verminderde met respectievelijk ongeveer 25% (mannen) en 35% (vrouwen). Het herstel van de toegediende dosis in de urine was volledig na 24 uur bij alle vrijwilligers en er was geen verschil tussen bejaarde en niet-bejaarde gezonde vrijwilligers.

Nieraandoeningen

Bij patiënten met een verstoorde nierfunctie is de serumhalfwaardetijd van gadobutrol verlengd als gevolg van de verminderde glomerulaire filtratie. De gemiddelde terminale halfwaardetijd was verlengd tot 5,8 uur bij patiënten met een matige verstoring (80 > CL_{CR} > 30 ml/min) en verder verlengd tot 17,6 uur bij patiënten met een ernstige stoornis zonder dialyse (CL_{CR} < 30 ml/min). De gemiddelde serumklaring was verminderd tot 0,49 ml/min/kg bij patiënten met een lichte tot matige verstoring (80 > CL_{CR} > 30 ml/min) en 0,16 ml/min/kg bij patiënten met een ernstige verstoring zonder dialyse (CL_{CR} < 30 ml/min). Volledig herstel in de urine werd waargenomen bij patiënten met licht of matig nierfalen binnen 72 uur. Bij patiënten met een ernstig verstoorde nierfunctie werd ongeveer 80 % van de toegediende dosis teruggevonden in de urine binnen 5 dagen (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4). Bij patiënten die dialyse vereisen, was gadobutrol bijna volkomen verwijderd uit het serum na de derde dialyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Volgens de conventionele studies m.b.t. veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde dosissen en genotoxiciteit brengen de preklinische gegevens geen speciaal risico voor de mens aan het licht.

Herhaald intraveneus toedienen in reproductie-toxicologische studies gaf slechts in dosissen 8 tot 16 maal (op basis van de lichaamsoppervlakte) of 25 tot 50 keer (op basis van het lichaamsgewicht) de diagnostische dosis voor mensen aanleiding tot een vertraging van de embryonale ontwikkeling bij ratten en konijnen en een toegenomen embryoletaliteit bij ratten, konijnen en apen. Het is niet bekend of deze effecten ook door een enkelvoudige dosis geïnduceerd kunnen worden.

Toxiciteitsstudies met enkelvoudige en herhaalde doseringen bij neonatale en jonge ratten duiden niet op een speciaal risico voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden, met inbegrip van atermen neonaten en zuigelingen.

Radiogelabelde gadobutrol intraveneus toegediend bij zogende ratten werd doorgegeven aan de pasgeborenen de via melk aan minder dan 0,1% van de toegediende dosis.

Bij ratten bleek de absorptie na orale toediening zeer klein en ongeveer 5 % op basis van de in de urine uitgescheiden fractie van de dosis.

Bij preklinisch onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheid werden, afhankelijk van de toegediende dosis, voorbijgaande stijgingen in bloeddruk en myocardcontractiliteit waargenomen. Deze effecten werden niet waargenomen bij mensen.

Uit milieustudies is gebleken dat persistentie en mobiliteit van GBCA's wijzen op een potentieel voor verspreiding in de waterkolom en mogelijk in het grondwater.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calcobutrolnatrium
Trometamol
Zoutzuur 1N (aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar (voorgevulde injectiespuit)
3 jaar (patronen)

Houdbaarheid na het eerst openen van de container:

Elke oplossing voor injectie die niet tijdens één onderzoek wordt verbruikt, moet weggegooid worden. De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 20-25°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen spuit:

Eén voorgevulde spuit van 10 ml (glas type I) met een zuigerstop (chlorobutyl-elastomeer) en een dop van de tip (chlorobutyl-elastomeer) bevat 5 ml, 7,5 ml, 10 ml oplossing voor injectie.

Eén voorgevulde spuit van 17 ml (glas type I) met een zuigerstop (chlorobutyl-elastomeer) en een dop van de tip (chlorobutyl-elastomeer) bevat 15 ml oplossing voor injectie.

Eén voorgevulde spuit van 20 ml (glas type I) met een zuigerstop (chlorobutyl-elastomeer) en een dop van de tip (chlorobutyl-elastomeer) bevat 20 ml oplossing voor injectie.

Plastic spuiten:

Eén voorgevulde spuit van 10 ml (cyclo-olefinepolymeer) met een zuigerstop (gesiliconiseerd bromobutyl) en een dop van de tip (thermoplastisch elastomeer) bevat 5 ml, 7,5 ml, 10 ml oplossing voor injectie.

Eén voorgevulde spuit van 20 ml (cyclo-olefinepolymeer) met een zuigerstop (gesiliconiseerd bromobutyl) en een dop van de tip (thermoplastisch elastomeer) bevat 15 ml, 20 ml oplossing voor injectie.

Patroon:

Eén patroon van 65 ml (cyclo-olefine-polymeer) met een zuigerstop (polyisopreen, type I, gesiliconiseerd met silicone-olie), een dop van de tip (chlorobutyl rubber), een harde kern (polycarbonaat), een veiligheidsdop (polypropyleen) en een swivelnut (polycarbonaat) bevat 15, 20 of 30 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten:

1 en 5 voorgevulde spuiten

1 en 5 patronen

Ziekenhuisverpakking:

5 voorgevulde spuiten met 5; 7,5; 10; 15; 20 ml oplossing voor injectie.

5 voorgevulde patronen met 15, 20, 30 ml oplossing voor injectie.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke oplossing van contrastmiddel dat niet tijdens een onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het afneembare traceerbaarheidsetiket op de voorgevulde injectiespuiten / patronen moet in het patiëntendossier gekleefd worden voor een accurate registratie van het gebruikte gadoliniumcontrastmiddel. Ook de gebruikte dosis moet genoteerd worden. Als elektronische patiëntendossiers gebruikt worden, moeten de naam van het product, het lotnummer en de dosis in het patiëntendossier ingevoerd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België

| | |
|--|----------|
| Gadovist 1,0 mmol/ml, glazen spuit 5,0 ml | BE429186 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, glazen spuit 7,5 ml | BE266323 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, glazen spuit 10 ml | BE266332 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, glazen spuit 15 ml | BE221094 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, glazen spuit 20 ml | BE266341 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, plastic spuit 5,0 ml | BE480231 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, plastic spuit 7,5 ml | BE480240 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, plastic spuit 10 ml | BE480257 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, plastic spuit 15 ml | BE480266 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, plastic spuit 20 ml | BE480275 |

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Gadovist 1,0 mmol/ml, patroon 15 ml | BE320686 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, patroon 20 ml | BE320695 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, patroon 30 ml | BE320704 |

Luxemburg

2001030022

| | | | |
|--------------------------|---------|---------------------------|---------|
| 1x 1 glazen spuit 5 ml | 0715144 | 1x 1 plastic spuit 5 ml | 0790863 |
| 1x 5 glazen spuit 5 ml | 0743748 | 1x 5 plastic spuit 5 ml | 0790927 |
| 1x 1 glazen spuit 7,5 ml | 0380915 | 1x 1 plastic spuit 7,5 ml | 0790877 |
| 1x 5 glazen spuit 7,5 ml | 0743751 | 1x 5 plastic spuit 7,5 ml | 0790931 |
| 1x 1 glazen spuit 10 ml | 0380929 | 1x 1 plastic spuit 10 ml | 0790881 |
| 1x 5 glazen spuit 10 ml | 0743765 | 1x 5 plastic spuit 10 ml | 0790944 |
| 1x 1 glazen spuit 15 ml | 0293658 | 1x 1 plastic spuit 15 ml | 0790894 |
| 1x 5 glazen spuit 15 ml | 0743779 | 1x 5 plastic spuit 15 ml | 0790958 |
| 1x 1 glazen spuit 20 ml | 0380932 | 1x 1 plastic spuit 20 ml | 0790913 |
| 1x 5 glazen spuit 20 ml | 0743782 | 1x 5 plastic spuit 20 ml | 0790961 |

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 februari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 14 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2024