

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gadovist 1,0 mmol/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 604,72 mg de gadobutrol (correspondant à 1,0 mmol de gadobutrol contenant 157,25 mg de gadolinium).

1 flacon de 2 ml contient 1209,44 mg de gadobutrol,
1 flacon de 7,5 ml contient 4535,4 mg de gadobutrol,
1 flacon de 15 ml contient 9070,8 mg de gadobutrol,
1 flacon de 30 ml contient 18141,6 mg de gadobutrol.

1 flacon de 65 ml contient 39306,8 mg de gadobutrol.

Excipient à effet notoire : 1 ml contient 0,00056 mmol (équivalent à 0,013 mg) de sodium (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

Propriétés physico-chimiques

Osmolalité à 37 °C : 1603 mOsm par kg H₂O

Viscosité à 37 °C : 4,96 mPa.s

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Gadovist est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge (y compris les nouveau-nés à terme), pour le :

- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.
- Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie ou des reins chez les patients avec une forte suspicion ou une présence évidente de lésions focalisées, afin de classer ces lésions comme bénignes ou malignes.
- Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).

Gadovist peut également être utilisé pour des imageries par résonance magnétique (RM) des pathologies du corps entier.

Il facilite la visualisation des structures anormales ou des lésions et aide à différencier les tissus sains des tissus pathologiques.

Gadovist ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

4.2 Posologie et mode d'administration

Gadovist doit être utilisé uniquement par des professionnels de la santé ayant une expérience dans le domaine de la pratique IRM.

Mode d'administration

Ce médicament est réservé à l'administration intraveineuse.

La dose nécessaire est administrée en bolus par voie intraveineuse. L'examen IRM avec rehaussement du contraste peut débuter immédiatement après l'injection, dans un délai dépendant des séquences d'IRM utilisées et du protocole d'examen.

Le renforcement optimal du signal s'observe pendant le premier passage artériel en angiographie et dans les 15 minutes suivant l'injection de Gadovist pour les indications du SNC (ce délai dépendant du type de lésion ou de tissu).

Les séquences pondérées en T1 sont particulièrement adaptées aux examens avec contraste rehaussé.

Le patient doit être, si possible, allongé lors de l'injection intravasculaire du produit de contraste et doit être surveillé pendant au moins une demi-heure après celle-ci, la majorité des effets indésirables survenant au cours de cette période (voir rubrique 4.4).

Mode d'emploi :

Ce produit est destiné à un usage unique.

Ce médicament doit être vérifié avant utilisation.

Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de décoloration importante, de présence de particules ou en cas de flacon défectueux. Tout produit de contraste restant après un examen doit être jeté

Gadovist doit être aspiré dans la seringue immédiatement avant utilisation.

Le bouchon en caoutchouc ne doit jamais être percé plus d'une fois.

Si ce médicament est destiné à être utilisé avec un système d'administration automatique, son aptitude à être utilisé doit être démontrée par le fabricant du dispositif médical.

Toute instruction supplémentaire du fabricant du matériel en question doit aussi être suivie strictement.

Posologie

La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

Adultes

Indications dans le SNC

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,1 mmol/kg de poids, ce qui équivaut à 0,1 ml/kg de la solution à 1,0 M.

En cas de forte suspicion clinique d'une lésion non confirmée à l'IRM ou si des informations plus précises peuvent modifier la prise en charge thérapeutique du patient, une seconde injection pouvant

aller jusqu'à 0,2 ml/kg au maximum peut être effectuée dans les 30 minutes suivant la première injection.

Une dose de 0,075 mmol de gadobutrol par kg de masse corporelle (équivalent à 0,075 ml de Gadovist par kg de masse corporelle) peut être administrée au minimum pour l'imagerie du SNC (voir rubrique 5.1).

IRM du corps entier (à l'exception de l'angiographie par résonance magnétique)

En règle générale, l'administration de 0,1 ml de Gadovist par kg de poids corporel suffit pour répondre au besoin clinique.

Angiographie par résonance magnétique

Image d'un champ de vue: 7,5 ml pour un patient de moins de 75 kg, 10 ml pour un patient de 75 kg et plus (équivalent à 0,1-0,15 mmol/kg).

Image de plus d'un champ de vue: 15 ml pour un patient de moins de 75 kg, 20 ml pour un patient de 75 kg ou plus (équivalent à 0,2-0,3 mmol/kg).

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Gadovist ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir rubrique 4.4). S'il est nécessaire d'administrer Gadovist, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Gadovist ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Population pédiatrique

Pour les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés à terme) la dose recommandée est de 0.1 mmol de gadobutrol par kg de poids corporel (équivalent à 0.1 ml de Gadovist par kg de poids corporel) pour toutes les indications (voir rubrique 4.1).

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge d'1 an

Compte tenu de l'imaturité de la fonction rénale chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins et chez les nourrissons âgés de 1 an ou moins, Gadovist ne doit être utilisé dans ces catégories de patients qu'après évaluation minutieuse et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel. On n'utilisera pas plus d'une dose par examen. Etant donné le manque d'informations concernant l'administration répétée, les injections de Gadovist ne doivent pas être répétées à moins de respecter un intervalle d'au moins 7 jours entre deux injections.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le gadobutrol ne doit pas être administré par voie intrathécale. Des réactions graves, pouvant engager le pronostic vital et ayant entraîné la mort dans certains cas, principalement des réactions neurologiques (coma, encéphalopathie, convulsions, par exemple), ont été signalées en cas d'administration intrathécale.

L'injection de Gadovist dans des veines de petit calibre peut provoquer des effets indésirables tels que rougeur et gonflement.

Les mesures de sécurité habituelles en IRM s'appliquent à l'emploi de Gadovist, en particulier l'éviction de tout matériel ferromagnétique.

Réactions d'hypersensibilité et d'autres réactions idiosyncratiques

Comme les autres produits de contraste à administration intraveineuse, Gadovist peut être associé à des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ou autres réactions idiosyncrasiques (par exemple, syndrome de détresse respiratoire aiguë / œdème pulmonaire avec ou sans contexte de réactions d'hypersensibilité), caractérisées par des manifestations cutanées, respiratoires ou cardiovasculaires et allant jusqu'à des réactions sévères, y compris le choc. En général, les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire sont plus susceptibles de connaître une issue grave, voire fatale, suite à une réaction d'hypersensibilité sévère.

Le risque de réactions d'hypersensibilité peut être accru en cas de :

- réaction antérieure à un produit de contraste
- antécédent d'asthme bronchique
- antécédent de troubles allergiques.

Chez les patients prédisposés aux allergies, la décision d'utiliser Gadovist doit être précédée d'une évaluation particulièrement soigneuse du rapport risque/bénéfice.

La plupart de ces réactions surviennent dans la demi-heure qui suit l'administration. Il est dès lors recommandé de mettre le patient en observation après la procédure. Des réactions retardées (de plusieurs heures à plusieurs jours) ont été observées dans de rares cas (voir rubrique 4.8).

Il convient de garder à disposition des médicaments visant à traiter les réactions d'hypersensibilité ou d'autres réactions idiosyncratiques et de se tenir prêt à instaurer les mesures d'urgence (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Avant l'administration de Gadovist, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de Fibrose Néphrogène Systémique (FNS) associée à l'utilisation de certains agents de contraste contenant du gadolinium ont été rapportés chez des patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë ou chronique sévère (DFG <30 ml/min/1,73 m²). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe.

Etant donné qu'il est possible qu'une FNS puisse survenir avec le Gadovist, il convient de ne l'utiliser chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après un examen approfondi du rapport risque/bénéfice et si les informations diagnostiques sont essentielles et ne peuvent être obtenues par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans produit de contraste.

Une hémodialyse réalisée juste après l'administration du Gadovist peut être utile pour éliminer le Gadovist de l'organisme. Il n'y a aucune preuve justifiant l'instauration d'une hémodialyse pour prévenir ou traiter une FNS chez les patients qui ne sont pas encore sous dialyse.

Nouveau-nés et nourrissons

Compte tenu de l'immaturation de la fonction rénale chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins et chez les nourrissons âgés de 1 an ou moins, Gadovist ne doit être utilisé dans ces catégories de patients qu'après évaluation minutieuse.

Sujets âgés

L'élimination rénale de gadobutrol pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Troubles épileptiques

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des précautions particulières s'imposent en cas de seuil épiléptogène bas.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (basée sur la quantité moyenne donnée à une personne de 70 kg), c.-à-d. essentiellement sans sodium.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium y compris du gadobutrol chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables chez le fœtus. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (voir rubrique 5.3).

Gadovist ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadobutrol.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Gadovist.

Fertilité

Les études réalisées chez l'animal ne montrent pas d'altération de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Le profil général de sécurité de Gadovist a été établi sur la base de données recueillies lors d'essais cliniques effectués sur 6300 patients, ainsi que grâce à la surveillance post-marketing.

Les réactions médicamenteuses indésirables le plus fréquemment observées ($\geq 0,5\%$) chez les patients traités par Gadovist sont des céphalées, des nausées et des étourdissements.

Les plus graves réactions médicamenteuses indésirables observées chez des patients traités par Gadovist sont l'arrêt cardiaque, le syndrome de détresse respiratoire aiguë / l'œdème pulmonaire et les réactions anaphylactoïdes sévères (incluant arrêt respiratoire et choc anaphylactique).

De rares cas de réactions anaphylactoïdes ou idiosyncratiques retardées (quelques heures à plusieurs jours plus tard) ont été observés (voir section 4.4).

La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Les réactions médicamenteuses indésirables observées sous Gadovist sont reprises dans le tableau ci-dessous. Elles sont classées en fonction de la classe de système d'organes concernée (MedDRA). Pour chaque réaction, on a utilisé le terme MedDRA la décrivant au mieux, ainsi que ses synonymes et les affections apparentées.

Les réactions médicamenteuses indésirables observées lors des essais cliniques sont classées par ordre de fréquence.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : fréquent : $\geq 1/100$; $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$; $< 1/100$; rare : $\geq 1/10000$; $< 1/1000$. Les réactions médicamenteuses indésirables qui n'ont été identifiées que depuis la mise sur le marché et dont la fréquence n'a pas pu être estimée sont réunies sous l'appellation « fréquence indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Réactions médicamenteuses indésirables signalées lors des essais cliniques ou depuis la mise sur le marché chez des patients traités par Gadovist

| Classe de système d'organes | Fréquence | | | |
|--|-----------|---|---|------------------------|
| | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
| Affections du système immunitaire | | Hypersensibilité/réaction anaphylactoïde*# (p. ex. choc anaphylactoïde ^{§*} , collapsus circulatoire ^{§*} , arrêt respiratoire ^{§*} , bronchospasme [§] , cyanose [§] , œdème oropharyngé ^{§*} , œdème du larynx [§] , hypotension*, élévation de la tension artérielle [§] , douleur thoracique [§] , urticaire, œdème facial, angiœdème [§] , conjonctivite [§] , œdème palpébral, bouffées vasomotrices, hyperhidrose [§] , toux [§] , étourdissements [§] , sensation de brûlure [§] , pâleur [§]) | | |
| Affections du système nerveux | Céphalées | Etourdissements Dysgueusie Paresthésies | Perte de conscience*, Convulsions, Parosmie | |

| Classe de système d'organes | Fréquence | | | |
|--|-----------|--|-----------------------------|--|
| | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
| Affections cardiaques | | | Tachycardie, Palpitations | Arrêt cardiaque* |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Dyspnée* | | syndrome de détresse respiratoire aiguë* ¹ (SDRA), œdème pulmonaire* ¹ , |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | Vomissements | Sécheresse buccale | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Erythème, Prurit (y compris prurit généralisé), éruption cutanée (y compris généralisée, maculaire, papuleuse, prurigineuse) | | Fibrose systémique néphrogénique (FSN) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Réaction au site d'injection ⁰ , Sensation de chaleur | Malaise, Sensation de froid | |

* Cet effet indésirable a connu des issues mettant la vie en danger et/ou fatales

Aucun des symptômes individuels mentionnés sous l'effet indésirable 'hypersensibilité/réactions anaphylactoïdes', identifiés dans les études cliniques, n'a atteint une fréquence supérieure à rare (à l'exception de l'urticaire)

§ Hypersensibilité / réactions anaphylactoïdes identifiées seulement pendant la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

⁰ Les réactions au site d'injection (de nature diverse) sont décrites par les termes suivants : extravasation au site d'injection, brûlure au site d'injection, froideur au site d'injection, chaleur au site d'injection, érythème ou éruption cutanée au site d'injection, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection

¹ Ces effets indésirables ont été signalés dans le contexte ou non de réactions d'hypersensibilité.

Les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les patients présentant un terrain allergique.

Des cas isolés de Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) ont été rapportés avec Gadovist (voir section 4.4).

Des fluctuations des paramètres de la fonction rénale, y compris des augmentations de la créatinine sérique, ont été observées après l'administration de Gadovist.

Population pédiatrique

Sur la base de deux études de phase I/III portant sur une dose unique administrée à 138 sujets âgés de 2 à 17 ans et 44 sujets âgés de 0 à < 2 ans (voir rubrique 5.1), la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants de tout âge (y compris les nouveau-nés à terme) sont conformes au profil d'effets indésirables connu chez l'adulte. Cela a été confirmé dans une étude de phase IV ayant inclus plus de 1100 patients pédiatriques et dans la surveillance post-commercialisation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle

permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la Santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La dose journalière maximale testée chez l'homme est 1,5 mmol de gadobutrol par kg de poids corporel. Aucun signe d'intoxication par surdosage n'a été signalé à ce jour en clinique.

En cas de surdosage accidentel, une surveillance cardiovasculaire (incluant un ECG) et un contrôle de la fonction rénale sont recommandés à titre de précaution.

En cas de surdosage chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, Gadovist peut être hémodialysé. Après 3 séances d'hémodialyse, environ 98% de l'agent sont éliminés de l'organisme. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Produit de contraste paramagnétique,
code ATC : V08C A09

Mécanisme d'action

Gadovist est un produit de contraste paramagnétique destiné à l'imagerie par résonance magnétique. L'effet de rehaussement du contraste est dû au gadobutrol, un complexe non ionique associant du gadolinium (III) et un ligand macrocyclique, l'acide dihydroxy-hydroxyméthylpropyl-tétrazacyclododécane-triacétique (butrol).

Effets pharmacodynamiques

La relaxivité du gadobutrol, mesurée in vitro dans du sang / plasma humain dans des conditions physiologiques et à des intensités de champ cliniquement pertinentes (1,5 et 3,0 T), est comprise entre 3,47 et 4,97 L/mmol/s.

Aux doses utilisées en clinique, la relaxivité prononcée du gadobutrol entraîne un raccourcissement des temps de relaxation des protons dans l'eau tissulaire.

La stabilité du complexe de gadobutrol a été étudiée in vitro dans des conditions physiologiques (dans du sérum humain natif, à pH 7,4 et 37°C) sur une période de 15 jours. Les quantités d'ions gadolinium libérés par le gadobutrol étaient inférieures à la limite de quantification de 0,1 mol % du gadolinium total, ce qui démontre la stabilité élevée du complexe de gadobutrol dans les conditions testées.

Efficacité clinique

Dans une étude pivot de phase III sur le foie la sensibilité moyenne combinée pré et post contraste en IRM, pour les patients traités par Gadovist, a été de 79 % et la spécificité a été de 81 % pour la détection des lésions et la classification des lésions hépatiques malignes suspectes (analyse basée sur les patients).

Dans une étude pivot de phase III sur le rein, la sensibilité moyenne a été de 91 % (analyse basée sur les patients) et de 85 % (analyse basée sur les lésions) pour la classification des lésions rénales malignes ou bénignes. La spécificité moyenne a été de 52 % dans l'analyse basée sur les patients et de 82 % dans l'analyse basée sur les lésions.

L'augmentation de la sensibilité de l'IRM sans contraste à l'IRM combinée pré et post contraste, pour les patients traités par Gadovist, a été de 33 % dans l'étude sur le foie (analyse basée sur les patients) et 18 % dans l'étude sur le rein (analyse basée sur les patients et analyse basée sur les lésions). L'augmentation de la spécificité de l'IRM sans contraste à l'IRM combinée pré et post contraste, a été de 9 % dans l'étude sur le foie (analyse basée sur les patients) alors qu'il n'y a pas eu d'augmentation de la spécificité dans l'étude sur le rein (analyse basée sur les patients et analyse basée sur les lésions). L'ensemble des résultats sont des résultats moyens obtenus par lecture en aveugle lors d'études cliniques.

Dans une étude conçue pour une comparaison croisée intra-individuelle, Gadovist a été comparé au gadotérate de méglumine (tous deux à 0,1 mmol/kg) dans la visualisation par rehaussement de lésions néoplasiques cérébrales chez 132 patients.

Le critère d'efficacité primaire était la préférence globale, en faveur de Gadovist ou du gadotérate de méglumine, formulée par le lecteur médian à l'aveugle. La supériorité de Gadovist a été démontrée par une valeur de $p = 0,0004$. En détail, 42 patients (32 %) ont indiqué leur préférence pour Gadovist, contre 16 patients (12 %) pour le gadotérate de méglumine. Les 74 patients restants (56 %) n'ont pas montré de préférence pour l'un ou l'autre des produits de contraste.

Du côté des variables secondaires, le *lesion-to-brain ratio* était statistiquement supérieur pour Gadovist ($p < 0,0003$). Le pourcentage de rehaussement était plus élevé avec Gadovist qu'avec le gadotérate de méglumine, avec une différence statistiquement significative pour le lecteur à l'aveugle ($p < 0,0003$).

Le *contrast-to-noise ratio* avait une valeur moyenne supérieure après Gadovist (129) qu'après le gadotérate de méglumine (98). La différence n'était pas statistiquement significative.

Lors d'une étude conçue sous la forme d'une comparaison croisée intra-individuelle, le gadobutrol à une dose réduite de 0,075 mmol/kg a été comparé au gadotérate de méglumine à sa dose standard de 0,1 mmol/kg dans le rehaussement de contraste en IRM du SNC chez 141 patients ayant déjà présenté un rehaussement de lésions du SNC à l'IRM avec le gadotérate de méglumine. Les variables principales étaient l'amélioration du contraste des lésions, la morphologie des lésions et la délimitation des bordures des lésions. Les images ont été analysées par trois lecteurs indépendants en aveugle. La non-infériorité au gadotérate de méglumine du degré d'amélioration de rehaussement par rapport à l'imagerie non rehaussée a été démontrée pour les trois variables principales (au moins 80% de l'effet préservé) basé sur la moyenne des lecteurs. Le nombre moyen de lésions détectées par le gadobutrol (2,14) et le gadotérate (2,06) était similaire.

Population pédiatrique

Deux études de phase I/III, à dose unique, menées chez 138 sujets pédiatriques pour lesquels une IRM du système nerveux central, du foie et des reins ou une angiographie était prévue et chez 44 sujets âgés de 0 à < 2 ans (y compris des nouveau-nés à terme) pour lesquels une IRM de routine d'une quelconque partie du corps était prévue, ont été effectuées. L'efficacité du diagnostic et l'amélioration de la confiance du diagnostic ont été démontrées pour tous les paramètres évalués dans ces études et il n'y avait pas de différence entre les groupes d'âge pédiatriques par rapport aux adultes. Gadovist a été bien toléré dans ces études avec un profil de sécurité du gadobutrol identique à celui de l'adulte.

Tolérance clinique

Le type et la fréquence des effets indésirables survenus suite à l'administration de GADOVIST dans diverses indications ont été évalués dans le cadre d'un vaste essai international prospectif non interventionnel (GARDIAN). La population de l'étude comprenait 23 708 patients de tous les groupes d'âge, y compris les enfants (n = 1142; 4,8%) et les personnes âgées (n = 4330; 18,3% entre 65 et <80 ans et n = 526; 2,2% ≥ 80 ans). L'âge médian était de 51,9 ans.

Deux cent deux patients (0,9%) ont rapporté au total 251 événements indésirables (EIs) et 170 (0,7%) ont rapporté 215 événements classés comme effets indésirables médicamenteux (EIM), dont la majorité (97,7%) étaient d'intensité légère ou modérée.

Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment documentés étaient les nausées (0,3%), les vomissements (0,1%) et les sensations vertigineuses (0,1%). La fréquence de survenue des EIM étaient de 0,9% chez les femmes et de 0,6% chez les hommes. Il n'y a pas eu de différence de fréquence dans la survenue des EIM en fonction des doses de gadobutrol administrées. Quatre des 170 patients ayant présenté des effets indésirables médicamenteux (0,02%) ont présenté un EIM grave, dont un EIM (choc anaphylactique) ayant entraîné le décès.

Dans la population pédiatrique, des événements indésirables ont été signalés chez 8 des 1 142 enfants (0,7%). Chez six enfants, ces événements indésirables ont été classés comme effets indésirables médicamenteux (0,5%).

Insuffisance rénale

Dans une étude pharmaco-épidémiologique prospective (GRIP) visant à évaluer l'ampleur du risque potentiel de développement d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients insuffisants rénaux, 908 patients présentant divers stades d'insuffisance rénale ont reçu GADOVIST à la dose standard approuvée pour l'IRM.

Tous les patients, dont 234 atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG estimé <30 mL/min/1,73 m²) qui n'avaient pas reçu d'autres produits de contraste gadolinés ont été suivis pendant deux ans pour détecter les signes et symptômes de FSN. Aucun patient participant à l'étude n'a développé de FSN.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le gadobutrol injecté par voie intraveineuse se distribue rapidement dans le compartiment extracellulaire. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est négligeable.

Chez l'homme, les paramètres pharmacocinétiques du gadobutrol sont proportionnels à la dose. Après des doses allant jusqu'à 0,4 mmol de gadobutrol par kg de poids corporel, la concentration plasmatique diminue en deux phases. A une dose de 0,1 mmol de gadobutrol par kg de poids corporel, la moyenne de gadobutrol mesuré par litre de plasma était de 0,59 mmol 2 minutes après l'injection et de 0,3 mmol 60 minutes après l'injection.

Biotransformation

Aucun métabolite n'est détecté dans le plasma ni dans les urines.

Élimination

Plus de 50% de la dose sont éliminés dans les urines en l'espace de 2 heures et plus de 90 % en l'espace de 12 heures, avec une demi-vie terminale moyenne de 1,8 heure (1,3 – 2,1 heures), correspondant à la vitesse d'élimination rénale. A la dose de 0,1 mmol de gadobutrol par kg, 100,3 ± 2,6 % de la dose (en moyenne) sont excrétés dans les 72 heures suivant l'administration. Chez les sujets sains, la clairance rénale du gadobutrol est de 1,1 à 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, c'est-à-dire comparable à la clairance rénale de l'inuline, ce qui indique que le gadobutrol est essentiellement éliminé par filtration glomérulaire. L'excrétion fécale représente moins de 0,1 % de la dose.

Caractéristiques de populations particulières de patients

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du gadobutrol dans la population pédiatrique âgée de moins de 18 ans est similaire à celle de la population adulte (voir rubrique 4.2).

Deux études de phase I/III, à dose unique, menées chez des patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, ont été effectuées. La pharmacocinétique a été évaluée chez 130 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans et chez 43 patients pédiatriques âgés de < 2 ans (y compris des nouveau-nés à terme).

L'étude a démontré que le profil pharmacocinétique du gadobutrol chez les enfants de tout âge est identique à celui des adultes, donnant des valeurs similaires pour l'aire sous la courbe (AUC), la clairance plasmatique normalisée pour le poids corporel (CL_{tot}) et le volume de distribution (V_{ss}), ainsi que pour la demi-vie d'élimination et la vitesse d'excrétion.

Environ 99% (en moyenne) de la dose était récupérée dans les urines dans les 6 heures (cette information est issue de la catégorie d'âge des 2 à < 18 ans).

Sujets âgés (65 ans et plus)

Sous l'effet des modifications physiologiques de la fonction rénale liées à l'âge, l'exposition systémique calculée chez des personnes âgées volontaires en bonne santé (65 ans et plus) était augmentée d'environ 33 % chez les hommes et 54 % chez les femmes, tandis que la demi-vie terminale s'allongeait d'environ 33 % chez les hommes et 58 % chez les femmes. La clairance plasmatique est réduite d'approximativement 25 % et 35 % chez les hommes et les femmes, respectivement. La récupération dans l'urine de la dose administrée était complète au bout de 24 h chez tous les volontaires, et ce sans différence entre les volontaires en bonne santé âgés et non âgés.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique du gadobutrol s'allonge sous l'effet de la réduction de la filtration glomérulaire. La demi-vie terminale moyenne passait à 5,8 heures en cas d'insuffisance modérée ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) et à 17,6 heures chez les patients insuffisants sévères non dialysés ($CL_{CR} < 30$ ml/min). La clairance sérique moyenne passait à 0,49 ml/min/kg en cas d'insuffisance légère à modérée ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) et à 0,16 ml/min/kg chez les patients insuffisants sévères non dialysés ($CL_{CR} < 30$ ml/min). On observait une récupération complète dans l'urine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, au bout de 72 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, environ 80 % de la dose administrée étaient récupérés dans l'urine en 5 jours (voir également rubriques 4.2 et 4.4).

Chez les patients exigeant une dialyse, le gadobutrol était presque complètement extrait du sérum à l'issue de la troisième dialyse.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques, provenant des essais pharmacologiques classiques de tolérance, de toxicité à doses répétées et de génotoxicité, n'ont mis en évidence aucun signe évocateur d'un risque quelconque chez l'homme.

Les études animales de toxicité sur la reproduction à doses intraveineuses répétées ont révélé un retard de développement embryonnaire chez le rat et le lapin et une augmentation de la mortalité embryonnaire chez le rat, le lapin et le singe à des doses 8 à 16 fois (sur base de la surface corporelle) ou 25 à 50 fois (sur base du poids corporel) supérieures à la dose utilisée à titre diagnostique chez l'être humain. On ignore si ces effets peuvent également se produire après l'injection d'une dose unique.

Les études de toxicologie en administration unique et répétée chez les rats nouveau-nés et juvéniles n'ont pas révélé de données suggérant un risque spécifique en cas d'utilisation chez les enfants de tout âge, y compris les nouveau-nés à terme et les nourrissons.

Du gadobutrol marqué radioactivement administré par voie intraveineuse chez des rats allaitant est apporté aux nouveau-nés par le lait à moins de 0,1 % de la dose administrée.

Chez le rat, l'absorption après une administration orale s'est révélée très faible, de l'ordre de 5 %, d'après la fraction de la dose excrétée dans l'urine.

Dans les études précliniques de pharmacologie de sécurité cardiovasculaire, des élévations transitoires de la tension artérielle et de la contractilité myocardique étaient observées en fonction de la dose administrée. Ces effets n'ont pas été observés chez l'être humain.

Des études environnementales ont montré que la persistance et la mobilité des GBCA indiquent un potentiel de distribution dans la colonne d'eau et éventuellement dans les eaux souterraines.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcobutrol sodique
Trométamol
Acide chlorhydrique 1N (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du récipient :
Il faut jeter toute solution injectable qui n'a pas été utilisée lors d'un examen. La stabilité physico-chimique et microbiologique du produit après ouverture a été démontrée pendant 24 heures à 20-25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après première ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.
Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 flacon (verre de type I) avec un bouchon (élastomère chlorobutylé) et un opercule en aluminium verni sur faces internes et externes contenant 2 ml, 7,5 ml, 15 ml ou 30 ml de solution injectable.

1 flacon (verre de type II) avec un bouchon (élastomère chlorobutylé) et un opercule en aluminium verni sur faces internes et externes contenant 65 ml de solution injectable.

Conditionnements de :

1 et 3 flacon(s) contenant 2 ml de solution injectable
1 et 10 flacon(s) contenant 7,5 ; 15, 30 ou 65 ml de solution injectable

Conditionnement hospitalier:

3 flacons contenant 2 ml de solution injectable
10 flacons contenant 7,5 ; 15 ou 30 ml de solution injectable
10 flacons contenant 65 ml de solution injectable

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Toute solution de produit de contraste restant après un examen doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette détachable de traçabilité collée sur les flacons sera apposée dans le dossier du patient pour garder une trace précise de l'agent de contraste au gadolinium utilisé. La dose utilisée sera également enregistrée. En cas d'utilisation de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique

| | |
|-------------------------------------|----------|
| Gadovist 1,0 mmol/ml, flacon 2 ml | BE456942 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, flacon 7,5 ml | BE429161 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, flacon 15 ml | BE217077 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, flacon 30 ml | BE217086 |
| Gadovist 1,0 mmol/ml, flacon 65 ml | BE429177 |

Luxembourg

2001010005

| | |
|--------------------------------|---------|
| Gadovist 1x 1 flacon à 2 ml | 0739762 |
| Gaoovist 1x 3 flacon à 2 ml | 0739776 |
| Gadovist 1x 1 flacon à 7,5 ml | 0715158 |
| Gadovist 1x 10 flacon à 7,5 ml | 0739793 |
| Gadovist 1x 1 flacon à 15 ml | 0289459 |
| Gadovist 1x 10 flacon à 15 ml | 0739809 |
| Gadovist 1x 1 flacon à 30 ml | 0289462 |
| Gadovist 1x 10 flacon à 30 ml | 0739812 |
| Gadovist 1x1 flacon à 65 ml | 0715161 |
| Gadovist 1x 10 flacon à 65 ml | 0739826 |

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2000

Date de dernier renouvellement : 14 octobre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2024