

Bijlage III

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie

Opmerking:

Deze wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie zijn de uitkomst van de Referral-procedure.

De productinformatie kan, indien nodig, vervolgens door de bevoegde instanties van de Lidstaat bijgewerkt worden, in samenspraak met de referentielidstaat (RMS), in overeenstemming met de procedures die zijn beschreven in hoofdstuk 4 van Titel III van Richtlijn 2001/83/EG.

Wijzigingen in de relevante rubrieken van de productinformatie

De bestaande productinformatie moet worden aangepast (invoeegen, vervangen of verwijderen van de tekst waar dit van toepassing is), om de overeengekomen tekst zoals hieronder weergegeven te reflecteren.

Intraveneus gadoteerzuur, gadobutrol, gadoteridol

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

<Productnaam> 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).

- Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

Intra-articulair gadoteerzuur

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

<Productnaam> 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).

- Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt.

Intra-articulair gadopentetinezuur

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

<Productnaam> 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) en wanneer een ander goedgekeurd product niet kan worden gebruikt.

- Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt.

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na intraveneuze toediening van <werkzame stofnaam (INN)> kan gadolinium achterblijven in de hersenen en in andere weefsels van het lichaam (botten, lever, nieren, huid), en kan een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. Er zijn geen klinische gevolgen bekend. Retentie van gadolinium in de hersenen is niet gemeld bij intra-articulaire toediening van gadolinium. De mogelijke diagnostische voordelen van het gebruik van <werkzame stofnaam (INN)> bij patiënten bij wie scans moeten worden herhaald, moeten worden afgewogen tegen de kans op retentie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels.

- 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

<Werkzame stofnaam (INN)> is een lineair gadolinium bevattend contrastmiddel (GdCA). Studies hebben aangetoond dat, na blootstelling aan intraveneus gegeven GdCA's bij aanzienlijk hogere doses dan bij intra-articulair gebruikte producten, gadolinium in het lichaam kan achterblijven in de hersenen en in andere weefsels en organen. Met de lineaire GdCA's kan dit een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. De toename in signaalintensiteit en niet-klinische gegevens duiden erop dat gadolinium vrijkomt uit lineaire GdCA's.

Bijsluiter

- Rubriek 2: Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 - Achterblijven van restant in het lichaam

In <Productnaam> zit als werkzame stof een metaal, genaamd gadolinium. Uit studies is gebleken dat kleine hoeveelheden gadolinium in het lichaam kunnen achterblijven, waaronder in de hersenen. Dit is niet gezien wanneer er kleine hoeveelheden gadolinium met een injectie in het gewricht werden gegeven.

Intraveneus gadoxetaat dinatrium

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

<Productnaam> is geïndiceerd voor de detectie van focale leverlaesies en verschaft informatie over de aard van de laesies bij T1-gewogen magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

<Productnaam> 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) en wanneer vertraagde fase beeldvorming vereist is.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik met intraveneuze toediening.

- Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na toediening van <werkzame stofnaam (INN)> kan gadolinium achterblijven in de hersenen en in andere weefsels van het lichaam (botten, lever, nieren, huid), en kan een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. Er zijn geen klinische gevolgen bekend. De mogelijke diagnostische voordelen van het gebruik van <werkzame stofnaam (INN)> bij patiënten bij wie scans moeten worden herhaald, moeten worden afgewogen tegen de kans op retentie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels.

- 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

<Werkzame stofnaam (INN)> is een lineair gadolinium bevattend contrastmiddel (GdCA). Studies hebben aangetoond dat, na blootstelling aan GdCA's, gadolinium in het lichaam kan achterblijven in de hersenen en in andere weefsels en organen. Met de lineaire GdCA's kan dit een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. De toename in signaalintensiteit en niet-klinische gegevens duiden erop dat gadolinium vrijkomt uit lineaire GdCA's.

Bijsluiter

- Rubriek 2: Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 - Achterblijven van restant in het lichaam

In <Productnaam> zit als werkzame stof een metaal, genaamd gadolinium. Uit studies is gebleken dat kleine hoeveelheden gadolinium in het lichaam kunnen achterblijven, waaronder in de hersenen. Er zijn geen bijwerkingen gezien als gevolg van gadolinium dat in de hersenen is achtergebleven.

Intraveneus gadobeenzuur (beperking van de indicatie – alle referenties naar andere indicaties moeten uit de hele productinformatie worden verwijderd)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

<Productnaam> is een paramagnetische contrastvloeistof die wordt gebruikt voor magnetische resonantie tomografie (MRI) ~~geïndiceerd voor~~; van de lever bij volwassenen en kinderen (ouder dan 2 jaar).

~~• MRI van de hersenen en het ruggenmerg in volwassenen en kinderen ouder dan 2 jaar waar het de detectie van laesies verbetert en het aanvullende diagnostische informatie kan geven op de informatie verkregen met een niet-versterkte MRI (zie sectie 5.1);~~

~~• MRI beeldvorming van het volledige lichaam in volwassen en kinderen (ouder dan 2 jaar) met inbegrip van hoofd en nek, de thoracale regio (met inbegrip van het hart en de vrouwelijke borsten), buik (pancreas en lever), buik (maag-darmkanaal), retroperitoneale ruimte (nier, bijnieren), bekken~~

(prostaat, blaas en uterus) en bewegingsapparaat waar het de identificatie van abnormale structuren of letsels vergemakkelijkt en helpt om normale van pathologische weefsels te onderscheiden (zie secties 4.2 en 5.1):

- ~~Magnetische resonantie angiografie (MRA) voor de beoordeling van stenose, oclusies en collateralen bij volwassenen en kinderen (ouder dan 2 jaar):~~
- ~~Specifieke toepassingen in het hart omvatten metingen van myocardiale perfusie onder farmacologische stresscondities en de diagnostiek van levensvatbaarheid ("vertraagde enhancement").~~

<Productnaam> 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) en wanneer vertraagde fase beeldvorming vereist is.

- Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Orgaan	Aanbevolen dosis
Hersenen en ruggenmerg	0,1 mmol/kg lichaamsgewicht (0,2 ml/kg van de 0,5 M oplossing)
Lever, nieren, urinewegen, bijniere	0,05 mmol/kg lichaamsgewicht (0,1 ml/kg van de 0,5 M oplossing)
Magnetische resonantie angiografie	0,1 mmol/kg lichaamsgewicht (0,2 ml/kg van de 0,5 M oplossing)
Hoofd en nek, thoracale regio (met inbegrip van het hart en de vrouwelijke borsten), buik (maagdarmkanaal met inbegrip van de alvleesklier), bekken (prostaat, blaas en uterus) en bewegingsapparaat	0,1 mmol/kg lichaamsgewicht (0,2 ml/kg van de 0,5 M oplossing)
Hart MRI: • Evaluatie van cardiale massa's of myocard levensvatbaarheid; • Evaluatie van myocardiale perfusie	- 0,1 mmol/lichaamsgewicht toegediend als één enkele bolus van 0,2 ml/kg van de 0,5 M oplossing Twee aparte injecties van 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht (elk overeenstemmend met 0,1 ml/kg van de 0,5 M oplossing) gedurende rust en stress beeldvorming.

De aanbevolen dosis <werkzame stof (INN)> bij volwassen patiënten en kinderen is 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht (0,1 ml/kg van de 0,5 M oplossing). 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.

(...)

Post-contrast tomografische acquisitie:

Lever	Dynamische tomografie:	Onmiddellijk na een bolus injectie.
	Vertraagde tomografie:	Tussen de 40 en 120 minuten na de injectie, afhankelijk van de individuele tomografische behoefte.
Hersenen en ruggenmerg	Tot 60 minuten na de toediening.	
MRA	Onmiddellijk na toediening, met scan vertraging die op basis van de testbolus of automatische bolus detectie techniek wordt berekend. Indien een automatische contrastdetectie puls sequentie niet wordt gebruikt voor bolus	

	timing, dan dient een test bolus injectie < 2 ml van de oplossing gebruikt te worden om de geschikte scan vertraging te berekenen.
<u>Borst</u>	Een T1-gewogen, gradiënt-echo sequentie met een tijdsresolutie van 2 minuten of minder moet bekomen worden voor de injectie van het contrastmiddel en meerdere malen herhaald worden gedurende een periode van 5 tot 8 minuten na een snelle intraveneuze bolusinjectie van het contrastmiddel.
<u>Andere lichaamsdelen</u>	T1-gewogen sequenties worden verworven als ofwel dynamische of statische vertraagde weergaven.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

(...)

Indien gebruik van <Productnaam> niet kan worden vermeden, dient de dosis niet groter te zijn dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht wanneer gebruikt voor MRI van de hersenen en ruggenmerg, MR angiografie, MRI van de borst of MRI van het volledige lichaam en niet groter dan 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht wanneer gebruikt voor MRI van de lever, nieren, urinewegen of bijnieren. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan tenzij voor MR cardiale perfusie beeldvorming waar twee afzonderlijke dosissen van 0,05 mmol/kg lichaamsgewicht tijdens een onderzoek kunnen worden toegediend. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient <Productnaam> niet herhaald te worden toegediend, tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Na toediening van <werkzame stofnaam (INN)> kan gadolinium achterblijven in de hersenen en in andere weefsels van het lichaam (botten, lever, nieren, huid), en kan een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. Er zijn geen klinische gevolgen bekend. De mogelijke diagnostische voordelen van het gebruik van <werkzame stofnaam (INN)> bij patiënten bij wie scans moeten worden herhaald, moeten worden afgewogen tegen de kans op retentie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels.

- 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

<Werkzame stofnaam (INN)> is een lineair gadolinium bevattend contrastmiddel (GdCA). Studies hebben aangetoond dat, na blootstelling aan GdCA's, gadolinium in het lichaam kan achterblijven in de hersenen en in andere weefsels en organen. Met de lineaire GdCA's kan dit een dosis-afhankelijke toename in T1-gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. De toename in signaalintensiteit en niet-klinische gegevens duiden erop dat gadolinium vrijkomt uit lineaire GdCA's.

Bijsluiter

- Rubriek 1 Wat is <Productnaam> en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

<Productnaam> is een speciale kleurstof (of contrastmiddel) die het zeldzame aardmetaal gadolinium bevat en die de afbeelding van de lever, hersenen/ruggengraat, slagaders en andere lichaamsdelen verbetert wanneer een MRI-scan wordt gemaakt. Het helpt artsen om eventuele afwijkingen van uw lever, hersenen/ruggengraat, slagaders of anderen delen van uw lichaam te herkennen.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

<Productnaam> is goedgekeurd voor gebruik bij kinderen ouder dan twee jaar.

- Rubriek 2: Wanneer mag dit middel niet worden toegediend of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
 - Achterblijven van restant in het lichaam

In <Productnaam> zit als werkzame stof een metaal, genaamd gadolinium. Uit studies is gebleken dat kleine hoeveelheden gadolinium in het lichaam kunnen achterblijven, waaronder in de hersenen. Er zijn geen bijwerkingen gezien als gevolg van gadolinium dat in de hersenen is achtergebleven.

- Rubriek 3 Hoe wordt dit middel gebruikt?

Voordat een MRI-scan wordt gemaakt, wordt <Productnaam> in een ader ingespoten, meestal in een ader van uw arm. De hoeveelheid (in milliliter) die wordt ingespoten, hangt af van het aantal kilo's dat u weegt.

De aanbevolen dosis is:

~~MRI scan van de hersenen/ruggengraat: 0,2 ml per kilogram lichaamsgewicht.~~

~~MRI scan van de slagaders: 0,2 ml per kilogram lichaamsgewicht.~~

~~MRI van de lever, nieren, urinewegen of bijniereen: 0,1 ml per kilogram lichaamsgewicht.~~

~~MRI van de borst, hart of andere lichaamsdelen: 0,2 ml per kilogram lichaamsgewicht.~~

- ***In de informatie bestemd voor artsen en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:***

Post-contrast tomografische acquisitie:

<u>Lever</u>	<u>Dynamische tomografie:</u>	<u>Onmiddellijk na een bolus injectie.</u>
	<u>Vertraagde tomografie:</u>	<u>Tussen de 40 en 120 minuten na de injectie, afhankelijk van de individuele tomografische behoefte.</u>
<u>Hersenen en ruggenmerg</u>	<u>Tot 60 minuten na toediening.</u>	
<u>MRA</u>	<u>Onmiddellijk na toediening, met scan vertraging die op basis van de testbolus of automatische bolus detectie techniek wordt berekend. Indien een automatische contrastdetectie puls-sequentie niet wordt gebruikt voor bolus timing, dan dient een test bolus injectie <2 ml van de oplossing gebruikt te worden om de geschikte scan vertraging te berekenen.</u>	
<u>Borst</u>	<u>Een T1-gewogen, gradiënt-echo-sequentie met een tijdsresolutie van 2 minuten of minder moet bekomen worden voor de injectie van het contrastmiddel en meerdere malen herhaald worden gedurende een periode van 5 tot 8 minuten na een snelle intraveneuze bolusinjectie van het contrastmiddel.</u>	
<u>Andere lichaamsdelen</u>	<u>T1-gewogen sequenties worden verworven als ofwel dynamische of statische vertraagde weergaven.</u>	

Het wordt aanbevolen om vóór toediening van <Productnaam> alle patiënten te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.

Er zijn gevallen gemeld van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) die in verband zijn gebracht met het gebruik van sommige gadoliniumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met een ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan, lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten. Aangezien er een mogelijkheid is dat NSF optreedt bij gebruik van <Productnaam>, dient het te worden vermeden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI. Indien gebruik van <Productnaam> niet kan worden vermeden, dient de dosis niet groter te zijn dan $0,1 \text{ mmol/kg lichaamsgewicht}$ wanneer gebruikt voor een MRI van de hersenen en ruggenmerg, MR angiografie, MRI van de borst of MRI van het volledige lichaam en niet groter dan $0,05 \text{ mmol/kg lichaamsgewicht}$ wanneer gebruikt voor een MRI van de lever, nieren, urinewegen of bijnieren. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan tenzij voor MR cardiale perfusie beeldvorming waar twee afzonderlijke dosissen van $0,05 \text{ mmol/kg lichaamsgewicht}$ tijdens een onderzoek kunnen worden toegediend. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient <Productnaam> niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.