

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DES
MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem - Injektionslösung	279,32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Insight Agents GmbH Ringstrasse 19 B 69115 Heidelberg Germany	Gadopentetsäure Insight 500 Mikromol/ml Injektionslösung	469 mg/ml Gadopentetat- Dimeglumin (78,63 mg/ml Gadolinium)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bayer Austria GmbH Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen	604,72 mg/ml Gadobutrol (157,25 mg/ml Gadolinium)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bayer Austria GmbH, Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Gadovist 1,0 mmol/ml - Injektionslösung	604,72 mg/ml Gadobutrol (157,25 mg/ml Gadolinium)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Insight Agents GmbH Ringstrasse 19 B 69115 Heidelberg Germany	Magnegita 500 Mikromol/ml Injektionslösung	469 mg/ml Gadopentetat- Dimeglumin (78,63 mg/ml Gadolinium)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bayer Austria GmbH, Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Magnevist 0,5 mmol/ml - Injektionslösung	469 mg/ml Gadopentetsäure Dimeglumin	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse
Autriche	Bracco S.p.A. Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	MultiHance 0,5 M - Injektionslösung	334 mg/ml Gadobensäure Dimeglumin	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bracco S.p.A. Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	MultiHance 0,5 mmol/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze	334 mg/ml Gadobensäure Dimeglumin	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Autriche	GE Healthcare Handels GmbH Europlaza Gebäude E Technologiestr. 10 1120 Wien Austria	Omniscan 0,5 mmol/ml - parenterale Kontrastmittellösung	287 mg/ml Gadodiamid	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bayer Austria GmbH, Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Primovist 0,25 mmol/m Injektionslösung in einer Fertigspritze	181,43 mg/ml Gadoxetsäure-Dinatrium	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bayer Austria GmbH, Herbststrasse 6-10 1160 Wien Austria	Primovist 0,25 mmol/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche	181,43 mg/ml Gadoxetsäure-Dinatrium	Solution injectable	Voie intraveineuse
Autriche	Bracco S.p.A. Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	Prohance - Injektionslösung	279,3 mg/ml Gadoteridol (78,61 mg/ml Gadolinium)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Codali S.A. Avenue Henri Dunant 31 1140 Bruxelles Belgium	DOTAREM	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Insight Agents GmbH Ringstrasse 19 B 69115 Heidelberg Germany	GADOPENTETATE CURAGITA 500MICROMOL/ML	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem Belgium	GADOVIST	1,0 mmol-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Belgique	Insight Agents GmbH Ringstraat 19 B 69115 Heidelberg Germany	MAGNEGITA	500 micromol-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem Belgium	MAGNEVIST	0,5 mmol-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	BRACCO Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D - 78467 Konstanz Germany	MULTIHANCE	0,5 M	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	GE HEALTHCARE BVBA Kouterveldstraat 20 1831 DIEGEM Belgium	OMNISCAN	0,5 mmol-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem Belgium	PRIMOVIST	0,25 mmol-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Belgique	BRACCO Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D - 78467 Konstanz Germany	PROHANCE	279,3 mg-ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Bulgarie	Bayer Schering Pharma AG Muellerstrasse 178 13353 Berlin Germany	Gadovist	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Bulgarie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist	181,43 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Bulgarie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Bulgarie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O.Box 4220 Nydalen N-0401 Oslo Norway	Omniscan	287 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Bulgarie	Insight Agents GmbH Ringstrasse 19 B D-69115, Heidelberg Germany	Magnegita	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Chypre	PHADISCO LTD 185 YIANNOU GRANIDIOTI AVE, 2235 LATSIA CYPRUS	OMNISCAN	0.5MMOL/ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
Chypre	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	PRIMOVIST PFS	0.25MMOL/ML	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Chypre	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	PRIMOVIST	0.25MMOL/ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding	GADOVIST 1,0 m mol/ml	1 mmol/l	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Germany				
République Tchèque	Insight Agents GmbH Ringstrasse 19 B 69115 Heidelberg Germany	Magnegita 500 mikromol/ml injekční roztok	0,5 mmo/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Bracco Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D-78467 Konstanz Germany	ProHance	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Bracco Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D-78467 Konstanz Germany	MultiHance	529 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, P.O.Box 4220 Nydalen N-0401 Oslo Norway	Omniscan 0,5mmol/l	287 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Guerbet BP 57400 95943 Roissy CdG cedex France	Dotarem	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
République Tchèque	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist 0,25 mmol/ml	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	BRACCO Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D - 78467 Konstanz Germany	MultiHance	529 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	BRACCO Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D - 78467 Konstanz Germany	MultiHance	0,5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Allemagne	BRACCO Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Strasse 116 D - 78467 Konstanz Germany	MultiHance XL	529 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Gadovist 1,0 mmol/ml Injektionslösung	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Gadovist 1.0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Marotrast GmbH Otto-Schott-Str. 15 D-07745 Jena Germany	Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Marotrast GmbH Otto-Schott-Str. 15 D-07745 Jena Germany	Gadograf 1,0 mmol/ml	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG Gieselweg 1 D-38110 Braunschweig Germany	Omniscan 0,5 mmol/ml Injektionslösung	287 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	GE Healthcare Buchler GmbH & Co.KG Gieselweg 1	Omniscan 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen	287 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	D-38110 Braunschweig Germany				
Allemagne	Guerbet 15 rue des Vanesses Zone Paris Nord II F-83420 VILLEPINTE France	Dotarem 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Guerbet 15 rue des Vanesses Zone Paris Nord II F-83420 VILLEPINTE France	Dotarem 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen (für Mehrfachentnahme)	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Guerbet 15 rue des Vanesses Zone Paris Nord II F-83420 VILLEPINTE France	Dotarem 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Magnevist 0,5 mmol/ml, Injektionslösung	469.01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Gadopentetat- Dimeglumin 0,5 mmol/ml, Injektionslösung	469.01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	be imaging GmbH Dr.-Rudolf-Eberle-Str. 8-10 D-76534 Baden-Baden Germany	Magnevision 0,5 mmol/ml Injektionslösung	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Covidien Deutschland GmbH Gewerbepark 1 D-93333 Neustadt Germany	Marktiv 500 Mikromol/ml Injektionslösung	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Allemagne	be imaging GmbH Dr.-Rudolf-Eberle-Str. 8-10 D-76534 Baden-Baden Germany	Magnevision b.e. 0,5 mmol/ml Injektionslösung	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Helm AG Nordkanalstr. 28 D-20097 Hamburg Germany	Gadopentetat Dimeglumin Helm AG Injektionslösung	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita 500 Mikromol/ml Injektionslösung	469.01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Gadopentetat Insight 500 Mikromol/ml Injektionslösung	469.01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Marotrast GmbH Otto-Schott-Str. 15 D-07745 Jena Germany	Magnograf 0,5 mmol/ml, Injektionslösung	469.01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm Germany	Gadopentetat-MRT- ratiopharm	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Sanochemia Diagnostics Deutschland GmbH Stresemannallee 4 c D-41460 Neuss Germany	MR-Lux	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromexer-Str. 116	ProHance	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	D-78467 Konstanz Germany				
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Primovist 0,25 mml/ml Injektionslösung, Fertigspritze	181.43 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Germany	Primovist 0,25 mml/ml Injektionslösung, Durchstechflasche	181.43 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	279,3 mg/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	279,3 mg/mL	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Danemark	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan	0,5 mmol/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita	0,5 mmol/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Gadopentetat "Insight"	0,5 mmol/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist	1 mmol/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Danemark	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist PFS	1 mmol/mL	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Danemark	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	Prohance	279,3 mg/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/mL	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	Multihance	334 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Danemark	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	Multihance	334 mg	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Estonie	Bayer Schering Pharma AG DE-13342 Berlin- Germany	MAGNEVIST	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Estonie	GE Healthcare AS PO 4220, Nycoveien 1-2 NO-0401 Nydalen Norway	OMNISCAN	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Estonie	Bayer Schering Pharma AG DE-13342 Berlin- Germany	GADOVIST	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Estonie	Bayer Schering Pharma AG DE-13342 Berlin- Germany	PRIMOVIST	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Estonie	Bayer Schering Pharma AG DE-13342 Berlin- Germany	PRIMOVIST	0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Estonie	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	MAGNEGITA	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES S.A. Avda. de Europa 22 Alcobendas 28108 Madrid Spain	OMNISCAN	0,5 mmol/ml	Solution injectable seringue	Voie intraveineuse
Espagne	GE HEALTHCARE BIO-SCIENCES S.A. Avda. de Europa 22 Alcobendas 28108 Madrid Spain	OMNISCAN	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	Bracco S.p.A. Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	MULTIHANCE	0,5 M	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	PRIMOVIST	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi	PRIMOVIST	0,25 mmol/ml	Solution injectable (seringue)	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Barcelona 08970 Spain				
Espagne	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	PROHANCE	(0.5 M)	Solution injectable (syringe)	Voie intraveineuse
Espagne	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	PROHANCE	(0.5 M)	Solution injectable flacon	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	GADOVIST	1,0 mmol/ml	Solution injectable flacon	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	GADOVIST	1,0 mmol/ml	Solution injectable seringe et cartouche	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	MAGNEVIST	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi	MAGNEVIST	0,5 mmol/ml	Solution injectable (syringe)	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Barcelona 08970 Spain				
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	MAGNOGRAF	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER S.L. Av. Baix Llobregat 3-5 Sant Joan Despi Barcelona 08970 Spain	MAGNOGRAF	0,5 mmol/ml	Solution injectable (syringe)	Voie intraveineuse
Espagne	Guerbet BP 57400 95493 Roissy CdG cedex France	Dotarem	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Espagne	Guerbet BP 57400 95493 Roissy CdG cedex France	Dotarem	0,5 mmol/ml	Solution injectable (syringe)	Voie intraveineuse
Finlande	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	OMNISCAN	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Bayer Schering Pharma Oy Pansiontie 47 20210 Turku Finland	MAGNEVIST	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Finlande	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B, 69115 HEIDELBERG Germany	MAGNEGITA	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B, 69115 HEIDELBERG Germany	GADOPENTETATE INSIGHT	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	MULTIHANCE	334 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	MULTIHANCE	334 mg/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Finlande	Bayer Schering Pharma Oy Pansiontie 47, 20210 Turku Finland	PRIMOVIST	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Bayer Schering Pharma Oy Pansiontie 47, 20210 Turku Finland	PRIMOVIST	0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Finlande	Bracco International B.V Strawinskyiaan 3051, NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	PROHANCE	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Finlande	Bayer Schering Pharma Oy Pansiontie 47, 20210 Turku Finland	GADOVIST	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Finlande	Bayer Schering Pharma Oy Pansiontie 47, 20210 Turku Finland	GADOVIST	1 mmol/ml	Solution injectable (syringe)	Voie intraveineuse
Finlande	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	GE HEALTHCARE 11, avenue Morane Saulnier 78140 Vélizy Villacoublay France	OMNISCAN 0,5 mmol/ml, solution injectable	28,7 g / 100 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	GE HEALTHCARE 11, avenue Morane Saulnier 78140 Vélizy Villacoublay France	OMNISCAN 0,5 mmol/ml, solution injectable en seringue pré-remplie	287 mg / 1 ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	MULTIHANCE 0,5 mmol/ml, solution injectable (IV)	529 mg / 1 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	MULTIHANCE 0,5 mmol/ml, solution injectable en seringue pré-remplie	529 mg / 1 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BAYER SANTE 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	MAGNEVIST, solution injectable (IV)	46,901 g / 100 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BAYER SANTE 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	MAGNEVIST, solution injectable en seringue pré-remplie (IV)	46,901 g / 100 ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 1396,5 mg/5 ml, solution injectable	1396,50 mg / 5 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 1396,5 mg/5 ml, solution injectable en seringue pré-remplie	1396,5 mg / 5ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 2793 mg/10 ml, solution injectable	2793 mg / 10 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 2793 mg/10 ml, solution injectable en seringue pré-remplie	2793 mg / 10 ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 4189,5 mg/15 ml, solution injectable	4189,50 mg / 15 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 4189,5 mg/15 ml, solution injectable en seringue pré-remplie	4189,50 mg / 15 ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 4748,10 mg/17 ml, solution injectable en seringue pré-remplie	4748,1 mg / 17 ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
France	BRACCO IMAGING France 7, place Copernic 91080 Courcouronnes France	PROHANCE 5586 mg/20 ml, solution injectable	5586 mg / 20 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
France	BAYER SANTE 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	GADOVIST 1,0 mmol/mL, solution injectable	604,72 mg / 1 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	BAYER SANTE 220, avenue de la Recherche 59120 Loos France	GADOVIST 1,0 mmol/mL, solution injectable en seringue préremplie	604,72 mg / 1 ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
France	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml, solution injectable en flacon	27,932 g / 100 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
France	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml, solution injectable en seringue pré-remplie	27,932 g / 100 ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Grèce	GE HEALTHCARE PLAPOUTA 139 & LAMIAS ST NEO IRAKLEIO 14121 GREECE	OMNISCAN	287mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20, 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	MAGNEVIST	469.01mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	GEROLYMATOS P.G.N. AEBE ASKLIPIOU ST KRYONERI ATTICA GREECE	MULTIHANCE	529mg/mlm	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	GEROLYMATOS P.G.N. AEBE ASKLIPIOU ST KRYONERI ATTICA GREECE	MULTIHANCE	529mg/mlm	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Grèce	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20, 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	PRIMOVIST	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20, 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	PRIMOVIST "PFS"	0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Grèce	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20, 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	GADOVIST	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	BAYER HELLAS ABEE SOROU 18-20, 151 25 MAROUSI, ATHENS, GREECE	GADOVIST PFS	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Grèce	Hospital Line SA K. Palama 36 GR-143 43, N. Chalkidona, Athens Greece	Dotarem	1,4 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Grèce	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	VASOVIST	0.25mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml injection 15ml	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml injection 20ml	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Hongrie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml injection 60ml	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml injection 100ml	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	GADOVIST 1,0 mmol/ml solution for injection	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	GADOVIST	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	MAGNEVIST	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	MAGNEVIST	0,5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Hongrie	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	MULTIHANCE	0,5M	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401	OMNISCAN 0,5 mmol/ml injection	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Norway				
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	PRIMOVIST	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Hongrie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	PRIMOVIST	0,25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Irlande	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan 0.5mmol/ml solution for injection, glass vial/bottle	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan 0.5mmol/ml solution for injection, polypropylene bottles	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan 0.5mmol/ml solution for injection, prefilled syringe	0.5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Primovist 0.25 mmol/ml Sol for Injection	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road	Primovist 0.25 mmol/ml Sol for Injection, prefilled syringe	0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Dublin 18 Ireland				
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Gadovist 1.0 mmol/ml Solution for Injection	1.0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Gadovist 1.0 mmol/ml Solution for Injection in prefilled syringe	1.0 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Gadovist 1.0 mmol/ml Solution for Injection in prefilled cartridge	1.0 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	Prohance 279.3 mg/ml Solution for Injection, 5 ml vial	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	Prohance 279.3 mg/ml Solution for Injection, 10 ml vial	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	Prohance 279.3 mg/ml Solution for Injection, 15 ml vial	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam	Prohance 279.3 mg/ml Solution for Injection, 20 ml vial	279.3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Netherlands				
Irlande	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem 279.32mg/ml Solution for Injection, glass pre-filled syringes	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem 279.32mg/ml Solution for Injection, glass vials	279.32 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco SpA Via Egidio Folli 50 I-20134 Milan Italy	Multihance 0.5 M solution for injection	529 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bracco SpA Via Egidio Folli 50 I-20134 Milan Italy	Multihance 529 mg/ml solution for injection in prefiled syringe	529 mg/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Irlande	Insights Agents GmbH Ringstrasse 19B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita 500 micromol/ml solution for injection	500 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Magnevist 0.5 mmol/ml Solution for Injection	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Irlande	Bayer Limited The Atrium Blackthorn Road Dublin 18 Ireland	Magnevist 0.5mmol/ml Solution for Injection in pre-filled syringe.	0.5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Islande	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Islande	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Islande	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Islande	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist	1,0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	0,0025 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	GE Healthcare Via Galeno 36, 20126 Milano	Omniscan	287 mg/ml (0,5 mmol/ml)	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Italy				
Italie	Bracco Imaging Italia Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	ProHance	279,3 mg/ml (0.5 M)	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse
Italie	Bracco Imaging Italia Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	MultiHance	334 mg/ml (0,5 M)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	Bayer SpA Viale Certosa, 130 20156 Milano Italy	Gadovist	604.72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Italie	Bayer SpA Viale Certosa, 130 20156 Milano Italy	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lituanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13353 Berlin Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Lituanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13353 Berlin Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lituanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13353 Berlin Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Lituanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13353 Berlin	Magnevist	0,5 mmol/ml	Solution injectable/pour perfusion	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Germany				
Lituanie	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lituanie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Codali S.A. Avenue Henri Dunant 31 1140 Bruxelles Belgium	DOTAREM	37,7G	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	GADOPENTETATE INSIGHT	469MG/ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem Belgium	GADOVIST 1	604,72mg	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Bayer SA-NV J.E. Mommaertsiaan 14 1831 Diegem Belgium	GADOVIST PFS-1	604,72mg /1ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	MAGNEGITA	78,63 MG/1ML	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Luxembourg	Bayer SA-NV J.E. Mommaertslaan 14 1831 Diegem Belgium	MAGNEVIST	4,69G/10 ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	MULTIHANCE	529mg/1 ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	GE HEALTHCARE BVBA Kouterveldstraat 20 1831 DIEGEM Belgium	OMNISCAN	287MG/1 ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
Luxembourg	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	PROHANCE	279,3MG/1 ML	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lettonie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist 1,0 mmol/ml solution for injections	1,0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lettonie	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita 500 micromol/ml solution for injection	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lettonie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist 0,5 mmol/ml solution for injection	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Lettonie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan 0,5 mmol/ml solution for injection	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lettonie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist 0,25 mmol/ ml solution for injection	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Lettonie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist 0,25 mmol/ ml solution for injection pre-filled syringe	0,25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Malte	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan	0.5mMol/ml (287 mg equiv. 0.5 mmol)	Solution injectable	Voie intraveineuse
Malte	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA UK	Magnevist	469.01 mg	Solution injectable	Voie intraveineuse
Malte	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA UK	Primovist	PFS 0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Guerbet Nederland B.V. Avelingen-West 3A 4202 MS GORINCHEM Netherlands	Dotarem	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Netherlands	Gadovisit	1,0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Pays-Bas	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Netherlands	Magnevist	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	Multihance	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	GE Healthcare B.V. Cygne Centre De Rondom 8 5612 AP EINDHOVEN Netherlands	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT MIJDRECHT Netherlands	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	Prohance	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pays-Bas	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Gadopentetate Insight	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Norvège	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	MultiHance	334 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Bracco International B.V Strawinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam Netherlands	Prohance	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Norvège	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pologne	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen,	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Oslo NO-0401 Norway				
Pologne	Bracco Imaging Deutschland GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	ProHance	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pologne	Bayer Schering Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Gadovist 1,0	604,72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pologne	Bayer Schering Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pologne	Bracco ALTANA Pharma GmbH Max-Stromeyer-Str. 116 78467 Konstanz Germany	Multihance	529 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Pologne	Bayer Schering Pharma AG D-13342 Berlin Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta do Pinheiro, 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Primovist	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Bayer Portugal S.A. Rua Quinta Pinheiro, 5, 2794-003 Carnaxide Portugal	Primovist	0.25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Portugal	Lusal - Produção Químico- Farmacêutica Luso-Alemã Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794- 003 Carnaxide	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Portugal				
Portugal	Lusal - Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã Lda. Rua Quinta Pinheiro, 5, Outurela 2794-003 Carnaxide Portugal	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Portugal	A. Martins & Fernandes S.A. Rua Raúl Mesnier du Ponsard, 4 B 1750-243 Lisboa Portugal	Dotarem	377 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Portugal	Satis-Radioisótopos e Protecções Contra Sobretensões Eléctricas Unipessoal Lda. Edifício Ramazzotti, Av. do Forte, n.º 6 - 6A, 2790-502 Carnaxide Portugal	Omniscan	287 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	Bracco S.p.A. Via Egidio Folli, 50 20134 Milano Italy	MULTIHANCE 0,5M	0.529 g (0.334 g +0.195g)/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin- Germany	MAGNEVIST	469,01 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	INSIGHT AGENTS GmbH Ringstrasse. 19B 69115 Heidelberg Germany	MAGNEGITA 500 micromol/ml, soluție injectabilă	500 micromol/ml (469,01 mg/ml)	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Roumanie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml soluție injectabilă în seringă preumplută	27.932 g/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Roumanie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml soluție injectabilă unidoză	27.932 g/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	DOTAREM 0,5 mmol/ml soluție injectabilă multidoză	27.932 g/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin- Germany	PRIMOVI 0,25 mmol/ml, soluție injectabilă în seringă preumplută	181,430 mg/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Roumanie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin- Germany	GADOVIST 1,0 mmol/ml, soluție injectabilă	604,720 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Roumanie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2 P.O. Box 4220 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	OMNISCAN, soluție injectabilă	287,000 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	0,5 mmol/m	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bracco SpA Via Egidio Folli 50 I-20134 Milan	Multihance	334 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Italy				
Suède	Bracco SpA Via Egidio. Folli 50 I-20134 Milan Italy	Multihance	334 mg/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Suède	Bracco International BV Stravinskylaan 3051 NL-1077 ZX Amsterdam The Netherlands	Prohance	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	GE Healthcare AS P.O.Box 4220 Nydalen N-0401 Oslo Norway	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	GE Healthcare AS P.O.Box 4220 Nydalen N-0401 Oslo Norway	Omniscan	0,5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178 DE-133 42 Berlin Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG, Müllerstrasse 178 DE-133 42 Berlin Germany	Primovist	0,25 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Suède	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Suède	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist	1,0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist	1,0 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Suède	Insight Agents GmbH Ringstr.19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnegita	500 mikromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Insight Agents GmbH Ringstr.19 B D-69115 Heidelberg Germany	Gadopentetsyrad imegluminat Insight	500 mikromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnograf	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Suède	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnograf	0,5 mmol/ml	Solution injectable en seringue préremplie	Voie intraveineuse
Slovénie	Higieia d.o.o. Zastopstva in trgovina, Blatnica 10, 1236 Trzin, Slovenia	Omniscan 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovénie	Insight Agents GmbH Ringstr. 19 B D-69115 Heidelberg Germany	Magnetita 500 mikromolov/ml raztopina za injiciranje	500 micromol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Slovénie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovénie	Auremiana izvozno uvozno trgovsko podjetje, d.o.o., Sežana, Partizanska 109, 6210 Sežana	Multihance 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje	334 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovénie	Emporio Medical d.o.o., Prešernova 5, 1000 Ljubljana, Slovenia	Dotarem 0,5mmol/ml raztopina za injiciranje	27,93 g/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovénie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist 1,0 mmol/ml raztopina za injiciranje	1,0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovénie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist 0,25 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Gadovist 1,0 mmol/ ml	604,72 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	OMNISCAN	0,5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Primovist 0,25 mmol/ ml, injekčný roztok	0,25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
Slovaquie	Bracco IMAGING Deutschland GmbH Max-Stromexer-Str. 116 D-78467 Konstanz Germany	PROHANCE	279,3 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Slovaquie	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178, DE-13342 Berlin-Wedding Germany	Magnevist	469 mg/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	GE Healthcare AS Nycoveien 1-2, 4220 Nydalen, Oslo N-0401 Norway	Omniscan injection	0.5 mmol/ml and 0.5 mmol/litre	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA UK	Magnevist	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Bracco S.p.A. Via Emilio Folli, 50 20134 Milano Italy	Multihance	0.5 M/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill, Newbury, Berkshire, RG14 1JA UK	Primovist solution for injection	0.25 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Bracco International B.V., Strawinskylaan 3051 Amsterdam 107 zx Netherlands	Prohance	0.5 M/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse
Royaume-Uni	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill, Newbury,	Gadovist	1.0 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

État membre UE/AEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration
	Berkshire, RG14 1JA UK				
Royaume-Uni	GUERBET BP 57400 95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex France	Dotarem solution for injection	0.5 mmol/ml	Solution injectable	Voie intraveineuse

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES, PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES AGENTS DE CONTRASTE CONTENANT DU GADOLINIUM (voir Annexe I)

Les agents de contraste contenant du gadolinium (ACGd), à savoir le gadoversétamide, le gadodiamide, l'acide gadopentétique, l'acide gadobénique, le gadofosveset, l'acide gadoxétique, le gadotéridol, le gadobutrol et l'acide gadotérique, sont des agents intraveineux utilisés pour l'amélioration du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) et en angiographie par résonance magnétique (ARM). Les ACGd, variant d'un produit à l'autre, sont disponibles pour différents types d'examen IRM, notamment les IRM du foie, du cerveau et du corps entier.

Les ACGd ont été associés à la fibrose systémique néphrogénique (FSN), un syndrome rare, grave et engageant le pronostic vital, consistant en une fibrose de la peau, des articulations et des organes internes chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère. Les ACGd ont été associés à la FSN pour la première fois en janvier 2006, quand cinq patients insuffisants rénaux en phase terminale ayant passé une ARM ont développé des signes de FSN deux à quatre semaines après l'administration d'ACGd. Ces observations avaient fait suite à un ensemble de 25 cas de FSN (20 au Danemark et 5 en Autriche) survenus chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, auxquels avait été administré du gadodiamide. Depuis juin 2006, des cas de FSN ont été signalés avec d'autres ACGd et ce problème a fait l'objet de révisions réglementaires minutieuses, conduisant à des mesures de minimisation des risques au niveau national.

Le 6 novembre 2008, le Danemark a demandé au CHMP, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, d'émettre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des ACGd doivent être modifiées en ce qui concerne leur utilisation dans une population spéciale de patients présentant un risque plus élevé de développer une FSN. Le 19 novembre 2008, la Commission européenne a lancé la procédure correspondante conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement et du Conseil, pour les ACGd autorisés par procédure centralisée (gadoversétamide et gadofosveset).

Le CHMP a examiné toutes les informations mises à disposition par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché.

Le risque relatif estimé de FSN, calculé à partir du nombre des cas non confondus et des ACGd est plus élevé pour le gadodiamide (100 %), le gadoversétamide (94 %) et l'acide gadopentétique (10 %) et < à 1 % pour le gadotéridol et l'acide gadotérique. Aucun risque relatif n'a été estimé pour les autres ACGd, car leur utilisation est trop faible.

Tous les ACGd sont des complexes chélatés contenant du Gd^{3+} , l'ion gadolinium hautement toxique, qui peut potentiellement être libéré par transmétallation *in vivo*. Le degré de transmétallation varie fortement selon les complexes, les chélates linéaires étant plus susceptibles de libérer des ions Gd^{3+} que les chélates cycliques, dans lesquels l'ion gadolinium est enfermé dans une cavité. D'autres facteurs, tels que l'insuffisance rénale, augmenteraient probablement la toxicité des complexes en ralentissant l'élimination des ions Gd^{3+} .

Sur la base des éléments ci-dessus, le CHMP a reconnu que les ACGd présentent différentes catégories de risque de FSN:

Risque élevé:

- a) *Chélates linéaires non ioniques*, comprenant le gadoversétamide (OptiMARK) et le gadodiamide (Omniscan).
- b) *Chélate linéaire ionique*: acide gadopentétique (Magnevist, Gado-MRT-ratiopharm, Magnegit).

Risque moyen:

Chélates linéaires ioniques, comprenant le gadofosveset (Vasovist), l'acide gadoxétique (Primovist) et l'acide gadobénique (MultiHance).

Risque faible:

Chélates macrocycliques, comprenant l'acide gadotérique (Dotarem), le gadotéridol (ProHance) et le gadobutrol (Gadovist).

Le CHMP reconnaît que dans le groupe à risque élevé, le risque de FSN avec le gadodiamide et le gadoversétamide semble plus élevé qu'avec l'acide gadopentétique au vu des propriétés physicochimiques, d'études menées chez des animaux et du nombre de cas de FSN rapportés. Cependant, comme le risque avec l'acide gadopentétique reste beaucoup plus élevé que le risque de FSN avec les autres agents de contraste à moindre risque, le CHMP a recommandé que l'acide gadopentétique soit maintenu dans le groupe à risque élevé et fasse l'objet des mêmes mesures de minimisation du risque.

Afin de minimiser le risque reconnu, associé aux ACGd, de développement d'une FSN, le CHMP a approuvé les mesures suivantes pour les groupes de patients à risque suivants.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

L'utilisation pendant la grossesse n'est recommandée pour aucun des ACGd, en raison de la possibilité d'accumulation de gadolinium dans les tissus humains. Bien que de faibles quantités seulement de gadolinium soient excrétées dans le lait maternel, l'immaturation des reins fœtaux pourrait ralentir l'excrétion du gadolinium, d'où la possibilité d'une accumulation à long terme de gadolinium dans les tissus. L'interruption de l'allaitement pendant au moins 24 h est donc recommandée chez toutes les patientes recevant des ACGd à risque élevé de FSN. Pour tous les autres ACGd, la poursuite ou la suspension de l'allaitement est laissée à la discrétion de la mère, en consultation avec son médecin.

Patients insuffisants rénaux et hémodialysés

L'utilisation d'ACGd à risque élevé est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. De fortes mises en garde sont incluses dans les ACGd à risque moyen et faible de FSN concernant une utilisation possible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, mais faisant l'objet d'une restriction à une dose minimale pendant un examen et à un intervalle minimal de 7 jours entre les administrations.

Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée, le risque étant inconnu pour la catégorie des ACGd à risque élevé, il a été convenu que l'utilisation ne doit être envisagée qu'après un examen attentif du rapport bénéfice-risque, sous réserve d'une restriction de la dose à une injection tout au plus de la dose minimale pendant un examen, à un intervalle d'au moins 7 jours entre les administrations.

Aucun élément ne permet de justifier le recours à l'hémodialyse pour la prévention ou le traitement de la FSN chez les patients qui ne sont pas déjà sous hémodialyse, mais cela peut être utile pour éliminer les ACGd chez les patients déjà traités par hémodialyse. Cette indication est reprise dans les informations sur le produit de tous les ACGd.

Patients greffés du foie

Les patients ayant reçu une greffe de foie présentent un risque particulier de FSN s'ils sont exposés à des ACGd, notamment à des ACGd à risque élevé. Dès lors, l'utilisation d'ACGd à risque élevé est contre-indiquée dans cette population. De fortes mises en garde sont incluses dans les ACGd à risque moyen et faible de FSN concernant l'utilisation dans cette population spéciale. Cependant, si l'utilisation s'avère nécessaire, des restrictions à une dose minimale pendant un examen et à un intervalle minimal de 7 jours entre les administrations sont recommandées.

Patients pédiatriques

L'utilisation d'ACGd de la catégorie à risque élevé chez les nouveau-nés avant l'âge de 4 semaines est contre-indiquée. L'utilisation d'ACGd à risque moyen et faible chez les nouveau-nés ne doit être

envisagée qu'après une considération attentive et sous réserve de restrictions concernant la dose et l'intervalle entre les administrations.

En raison de la fonction rénale immature des nourrissons âgés de moins d'un an, l'utilisation de tous les ACGd doit faire l'objet d'une considération attentive et de restrictions concernant la dose et l'intervalle entre les administrations et doit être limitée à une injection tout au plus de la dose minimale pendant un examen, à un intervalle d'au moins 7 jours entre les administrations.

Patients âgés

Aucun ajustement de dose n'est recommandé, mais la recherche d'une dysfonction rénale chez les patients âgés de 65 ans et plus revêt une importance particulière avant l'administration d'ACGd.

Autres mesures de précaution

Recherche d'une dysfonction rénale

Chez tous les patients recevant des ACGd à risque élevé de FSN, il est obligatoire de procéder à une recherche de dysfonction rénale à l'aide de tests de laboratoire. Cette recherche est recommandée chez tous les patients qui recevront des ACGd à risque moyen et faible de FSN. Les tests de laboratoire sont plus efficaces pour évaluer la fonction rénale de tous les patients à risque, car souvent les modifications de la fonction rénale ne se manifestent pas par des symptômes ou des signes cliniques.

En plus des mesures de minimisation incluses dans les informations sur le produit, le CHMP, après examen de la preuve que des ions gadolinium libres toxiques sont retenus dans les tissus humains, a conclu qu'il est nécessaire de réaliser des études visant à évaluer la possibilité d'une rétention à long terme de gadolinium dans les os. Par conséquent, il est demandé aux titulaires d'autorisations de mise sur le marché (TAMM) de soumettre au CHMP des protocoles et des calendriers pour des études de l'accumulation de gadolinium dans les os chez l'homme, dans un délai de trois mois à compter de la décision concernant la présente procédure de saisine. Il est recommandé de pratiquer les tests sur des prélèvements osseux de patients subissant une opération de prothèse de la hanche ou du genou. Il convient d'étudier des cofacteurs susceptibles d'augmenter le risque de FSN, tels que les taux de calcium et de phosphates sériques au moment de l'administration d'un ACGd, et d'évaluer des biomarqueurs.

Par ailleurs, les TAMM doivent soumettre une revue cumulative annuelle des cas de FSN sur trois années consécutives commençant un an après la décision concernant la présente procédure de saisine.

Il a été convenu de la nécessité de disposer d'une méthode de traçabilité harmonisée pour l'ensemble de l'Europe pour une surveillance efficace de l'utilisation des ACGd. L'utilisation d'«étiquettes adhésives», détachables des flacons et des seringues, est considérée comme étant une méthode appropriée à mettre en œuvre pour tous les ACGd.

Le TAMM pour Omniscan (gadodiamide) n'était pas d'accord avec les mises en garde proposées sur l'étiquetage en ce qui concerne la recherche d'une dysfonction rénale chez les patients et a demandé un réexamen de l'avis.

Le TAMM a appuyé la minimisation du risque proposée par le CHMP, consistant à soumettre tous les patients à une recherche de dysfonction rénale indépendamment de l'ACGd utilisé. Cependant, la recherche ne devrait nécessiter le recours à des tests de laboratoire qu'après une évaluation des antécédents médicaux du patient et la mesure de minimisation doit être la même pour tous les ACGd.

Après avoir examiné les motifs détaillés de la demande de réexamen présentée par le TAMM par écrit, le CHMP convient que les antécédents médicaux permettraient d'identifier certains patients pouvant présenter une dysfonction rénale. Toutefois, il n'est pas possible de se fier aux seuls antécédents médicaux, car ils ne seront pas suffisants pour identifier tous les patients à risque. Les tests de laboratoire sont plus efficaces pour évaluer la fonction rénale de tous les patients à risque, car souvent les modifications de la fonction rénale ne se manifestent pas par des symptômes ou des signes

cliniques. Le fait d'encourager à pratiquer une exploration appropriée de la fonction rénale doit assurer l'identification des patients à risque et garantir une utilisation d'agents diagnostiques appropriés.

La minimisation du risque a été appliquée en fonction des trois différentes catégories de risque de FSN pour les ACGd, reconnues par le CHMP sur la base de leurs propriétés thermodynamiques et cinétiques. En conséquence, et compte tenu du rapport bénéfice-risque global, le CHMP a convenu que pour tous les patients devant recevoir des ACGd à risque élevé de FSN, il convient d'effectuer une recherche à l'aide de tests de laboratoire obligatoires.

Se fondant sur les éléments susmentionnés, le CHMP a conclu que son avis du 19 novembre 2009 doit être maintenu avec les modifications recommandées pour les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice, comme précisé à l'Annexe III de l'avis.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée par le Danemark sur le fondement de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les agents de contraste contenant du gadolinium (ACGd);
- le comité a évalué les motifs de réexamen soumis par le TMM pour Omniscan (gadodiamide) le 25 janvier 2010 et la discussion scientifique menée au sein du comité;
- le comité a tenu compte de toutes les données disponibles qui ont été soumises sur la sécurité d'emploi des agents de contraste contenant du gadolinium, en ce qui concerne le risque de FSN;
- le comité a conclu que les agents de contraste contenant du gadolinium sont associés à la FSN et que le risque est augmenté chez les patients insuffisants rénaux, les patients greffés du foie, les patients de la population pédiatrique, pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez les personnes âgées.
Le CHMP a également reconnu qu'en fonction de leur risque de FSN, les ACGd peuvent être classés en 3 catégories de risque: risque élevé, moyen et faible;
- le CHMP a conclu que les informations sur le produit de tous les ACGd doivent inclure des informations de sécurité pour minimiser le risque de FSN et a dès lors recommandé les modifications à apporter aux rubriques correspondantes des résumés des caractéristiques du produit et des notices en fonction de la catégorie de risque.
En outre, des mesures de minimisation du risque sont recommandées en ce qui concerne la traçabilité, ainsi que les effets à long terme de ces produits en Europe,

le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché des médicaments mentionnés à l'Annexe I, pour lesquels les modifications à apporter aux rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'Annexe III et les conditions à remplir sont exposées à l'Annexe IV.

ANNEXE III

**MODIFICATIONS AUX RESUMES DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET AUX
NOTICES**

**Modifications à inclure dans les rubriques concernées dans le Résumé des Caractéristiques du
Produit des agents de contraste contenant du gadolinium (catégorie haut risque)
(gadodiamide, acide gadopentétique)**

4.2 Posologie et mode d'administration

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant les recommandations concernant les populations particulières (patients avec insuffisance rénale, nouveau-nés, nourrissons et patients-âgés).]

Populations particulières

Insuffisance rénale

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.3).

{nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance estimée de la créatinine entre 30 et $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (voir rubrique 4.4).

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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[Si l'utilisation est autorisée chez les nouveau-nés et les nourrissons, ajouter un paragraphe sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons]

Nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins et nourrissons âgés de 1 an ou moins

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (voir rubrique 4.3).

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons âgés de 1 an ou moins, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel.

Lors d'une séance d'IRM, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose.

En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[Si l'utilisation pour une certaine indication est restreinte en fonction de l'âge, ajouter un paragraphe sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et préciser l'indication et l'âge pour lesquels l'utilisation n'est pas recommandée]

Nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins, nourrissons âgés de 1 an ou moins et enfants

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (voir rubrique 4.3).

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons âgés de 1 an ou moins, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel.

Lors d'une séance d'IRM, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose.

En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

[Si l'utilisation est restreinte chez les enfants de plus de 1 an, préciser l'indication et l'âge pour lesquels l'utilisation n'est pas recommandée]

Nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins, nourrissons âgés de 1 an ou moins et enfants

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (voir rubrique 4.3).

L'utilisation de {nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans.

Patients âgés (65 ans et plus)

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

4.3 Contre-indications

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant les contre-indications ci-dessous.]

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[A l'exception des informations sur l'insuffisance rénale, sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et l'utilisation chez les patients âgés, utiliser les textes actuellement en vigueur]

Insuffisance rénale

Avant l'administration de {NOM COMMERCIAL}, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de {nom de fantaisie} et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Par conséquent, {nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.3).

Le risque de développer une FNS chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min/1,73 m^2) n'est pas connu, par conséquent, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque chez ces patients.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialisés.

[Si l'utilisation n'est pas autorisée pour les nourrissons âgés de moins de 1 an un paragraphe dans la rubrique 4.4 n'est pas nécessaire. Si l'utilisation est autorisée chez les nouveau-nés et les nourrissons ajouter le paragraphe suivant.]

Nouveau-nés et nourrissons

{nom de fantaisie} est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (voir rubrique 4.3).

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge de un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

[Si l'utilisation est autorisée que chez le nourrisson de plus de 6 mois ajouter le paragraphe suivant]

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge de un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation.

Sujets âgés

L'élimination rénale de {substance active} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

- Grossesse

[Modifier le texte actuellement en vigueur concernant les données chez la femme enceinte et les études animales en accord avec CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24 July 2008)]

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

{nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

ou

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal après des doses élevées et répétées ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). {nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

- Allaitement

[Modifier le texte actuellement en vigueur concernant les données chez la femme enceinte et les études animales en accord avec CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24 July 2008)]

On ne sait pas si le {substance active} est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion de {substance active} dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de {nom de fantaisie}.

ou

On ne sait pas si {substance active} est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de {substance active} dans le lait (voir détails en rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de {nom de fantaisie}.

4.8 Effets indésirables

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie} (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant la mention concernant l'hémodialyse.]

{nom de fantaisie} peut être éliminé par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant les informations sur l'élimination.]

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

**MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES RUBRIQUES CONCERNEES DE LA NOTICE
DES AGENTS DE CONTRASTE CONTENANT DU GADOLINIUM (CATEGORIE HAUT
RISQUE)
(gadodiamide, acide gadopentetique)**

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR
{Nom Commercial}**

Faites attention avec {Nom Commercial}

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant l'information sur la FSN]

Vous ne devez pas recevoir {nom de fantaisie} si vous souffrez de troubles rénaux sévères, ou si vous allez subir ou avez récemment subi une transplantation du foie car l'utilisation de {nom de fantaisie} chez des patients dans cette situation a été associée à une maladie appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS). La FNS est une maladie entraînant un épaissement de la peau et des tissus conjonctifs en particulier au niveau des articulations. La FNS peut avoir comme conséquence une immobilité articulaire sévère, une faiblesse musculaire ou peut affecter le fonctionnement normal des organes internes pouvant potentiellement mettre la vie en danger.

{nom de fantaisie} ne doit pas être prescrit chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Prévenez votre médecin si :

[Utiliser le texte actuellement en vigueur]

- Vos reins ne fonctionnent pas correctement
- Vous avez récemment bénéficié ou allez prochainement bénéficier d'une greffe du foie

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant l'information sur l'insuffisance rénale]

Avant de recevoir {Nom Commercial}, il vous faudra faire un examen sanguin afin de vérifier le bon fonctionnement de vos reins .

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant l'information sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons]

[Si l'utilisation chez les nourrissons est autorisée, ajouter le paragraphe suivant]

{nom de fantaisie} ne doit pas être administré aux nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines. Compte tenu de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

[Si l'utilisation n'est autorisée que chez les nourrissons de plus de 6 mois, ajouter le paragraphe suivant]

{nom de fantaisie} ne doit pas être administré aux nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Compte tenu de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

[Si l'utilisation n'est pas autorisée chez l'enfant de moins de 2 ans, ajouter le paragraphe suivant]
{nom de fantaisie} ne doit pas être administré aux nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser un médicament

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous suspectez une grossesse ou pensez devenir enceinte car {Nom de fantaisie} ne doit pas être administré au cours de la grossesse, sauf en cas de stricte nécessité.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. L'allaitement doit être interrompu pendant une période de 24 heures après l'administration de {Nom Commercial}.

3. COMMENT UTILISER {NOM COMMERCIAL}

Posologie chez les populations particulières :

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant l'information sur l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et chez les patients âgés]

Vous ne devez pas recevoir {nom de fantaisie} si vous souffrez de troubles rénaux sévères, ou si vous êtes sur le point de subir ou avez récemment subi une transplantation du foie. {nom de fantaisie} ne doit également pas être utilisé chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins.

Si vous souffrez de troubles rénaux modérés, vous ne devrez recevoir qu'une seule dose de {nom de fantaisie} pendant une séance d'IRM et vous ne devrez pas recevoir une seconde injection avant au moins 7 jours

[Si l'utilisation est autorisée chez les nourrissons, ajouter un paragraphe sur l'utilisation chez le nourrisson]

Compte tenu de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons âgés d'un an ou moins, les nourrissons ne devront recevoir qu'une seule dose de {nom de fantaisie} pendant une séance d'IRM et ne doivent pas recevoir une seconde injection avant au moins 7 jours.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose si vous avez 65 ans et plus mais il est possible que vous ayez à faire un examen sanguin afin de vérifier le bon fonctionnement de vos reins.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

[Utiliser le texte actuellement en vigueur en ajoutant l'information sur la FSN]

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut aussi affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

[texte validé avec amendements selon le résultat de la soumission de la partie RCP]

Avant l'administration de {NOM COMMERCIAL}, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de {nom de fantaisie} et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Par conséquent, {nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique.

{nom de fantaisie} ne doit également pas être utilisé chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

Le risque de développer une FNS chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min/1,73 m²) n'est pas connu, par conséquent, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque chez ces patients et à une dose ne dépassant pas {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge de 1 an, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose ne dépassant pas {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours. {nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines.

L'élimination rénale de {substance active} 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.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

{nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la mère nécessite l'administration de {substance active}.

L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de {nom de fantaisie}.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

**MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNEES DU RESUME DES
CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR LES PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE
GADOLINIUM A RISQUE MODERE
(acide gadoxétique, acide gadobénique)**

4.2 Posologie et mode d'administration

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec ajout des mentions concernant des populations particulières (insuffisants rénaux, nouveau-nés, nourrissons et sujets âgés)]

Populations particulières

Insuffisants rénaux

L'administration de {nom de fantaisie} doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir rubrique 4.4). Si l'administration de {nom de fantaisie} ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter des mentions sur l'utilisation chez ces patients]

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

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[En cas de restriction d'administration en fonction de l'âge dans une indication particulière, ajouter des mentions sur l'utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson, et spécifier l'indication et l'âge auxquels l'administration n'est pas recommandée]

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines, nourrissons jusqu'à l'âge d'un an et enfants

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

[En cas de restriction d'administration chez l'enfant âgé de plus d'un an, spécifier l'indication et l'âge auxquels l'administration n'est pas recommandée]

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines, nourrissons jusqu'à l'âge d'un an et enfants

L'administration de {nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de deux ans.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Utiliser le texte actuellement approuvé, à l'exception des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les enfants et l'utilisation chez les patients âgés]

Insuffisance rénale

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). 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 que des cas de FNS surviennent avec {nom de fantaisie}, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

[Une mention n'est pas nécessaire à la rubrique 4.4. si l'administration n'est pas autorisée chez le nourrisson de moins d'un an. Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

[Si l'administration est uniquement autorisée chez le nourrisson de plus de 6 mois, ajouter la mention suivante]

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation.

Sujets âgés

L'élimination rénale de {substance active} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

[Amender le texte actuellement approuvé pour les données sur les femmes enceintes et les études chez l'animal conformément à la directive du CHMP Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation : From Data to Labelling (24 juillet 2008)]

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). {Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

ou

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (voir rubrique 5.3.). {Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

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 {nom de fantaisie}].

4.8 Effets indésirables

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie} (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie}, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie} chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout de la mention sur l'hémodialyse]

{Nom de fantaisie} peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

[Utiliser le texte actuellement approuvé pour les informations sur l'élimination]

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

**MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNEES DE LA NOTICE
POUR LES PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM A RISQUE MODERE
(acide gadoxétique, acide gadobénique)**

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR
{Nom de fantaisie}**

Faites attention avec {Nom de fantaisie}

[Utiliser le texte actuellement approuvé, avec l'ajout des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et l'utilisation chez les sujets âgés]

Prévenez votre médecin :

- si vos reins ne fonctionnent pas correctement
- si vous avez récemment bénéficié ou allez prochainement bénéficier d'une greffe du foie

[La mention suivante doit être ajoutée]

Votre médecin peut vous demander un examen sanguin afin de vérifier le fonctionnement de vos reins avant de prendre la décision de vous prescrire {Nom de fantaisie}, particulièrement si vous êtes âgé de 65 ans et plus.

[Si l'administration n'est pas autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

La tolérance de {Nom de fantaisie} n'a pas été évaluée chez les personnes de moins de 18 ans.

[Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

[Si l'administration est uniquement autorisée chez le nourrisson de plus de 6 mois, ajouter la mention suivante]

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous suspectez une grossesse ou pensez devenir enceinte car {Nom de fantaisie} ne doit pas être administré au cours de la grossesse, sauf en cas de stricte nécessité.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Votre médecin déterminera avec vous si vous pouvez poursuivre l'allaitement ou si vous devez l'interrompre pendant une période de 24 heures après l'administration de {Nom de fantaisie}.

3. COMMENT EST UTILISÉ {Nom de fantaisie}

Utilisation dans des populations particulières

[Utiliser le texte actuellement approuvé, avec l'ajout des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et l'utilisation chez les sujets âgés]

L'utilisation de {Nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez les patients qui ont des troubles rénaux sévères et chez les patients qui ont récemment eu ou doivent prochainement bénéficier d'une greffe du foie. Si l'administration de {Nom de fantaisie} est cependant nécessaire, vous ne devez recevoir qu'une seule dose au cours d'un examen et ne pas faire l'objet d'un second examen IRM avec injection de produit de contraste avant au moins sept jours.

Utilisation chez les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents

[Si l'administration est autorisée chez les nouveau-nés et les nourrissons, ajouter une mention sur l'utilisation chez ces patients]

Chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin. Les nouveau-nés et les nourrissons ne doivent recevoir qu'une seule dose au cours d'un examen et ne pas faire l'objet d'un second examen IRM avec injection de produit de contraste avant au moins sept jours.

[En cas de restriction d'administration chez l'enfant âgé de plus d'un an, spécifier l'indication et l'âge auquel l'administration n'est pas recommandée]

L'administration de {Nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de deux ans.

[En cas de restriction d'administration en fonction de l'âge dans une indication particulière, ajouter une mention sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les enfants et spécifier l'indication et l'âge auquel l'administration n'est pas recommandée]

L'administration pour la réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter votre dose si vous avez 65 ans ou plus, mais une analyse de sang pourra être faite afin de vérifier le fonctionnement de vos reins.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés, le plus souvent chez des patients ayant reçu {Nom de fantaisie} ainsi que d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés chez des patients ayant reçu {Nom de fantaisie} ainsi que d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

Les informations suivantes sont uniquement destinées aux professionnels de santé :

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). 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 que des cas de FNS surviennent avec {nom de fantaisie}, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium. Si l'administration de {nom de fantaisie} ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation et à une dose n'excédant pas {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

L'élimination rénale de {substance active} 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.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialisés.

{Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

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 {nom de fantaisie}].

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre la traçabilité du produit de contraste à base de gadolinium administré. La dose administrée doit également être enregistrée.

**MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNEES DU RESUME DES
CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR LES PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE
GADOLINIUM A RISQUE FAIBLE
(acide gadotérique, gadotéridol, gadobutrol)**

4.2 Posologie et mode d'administration

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec ajout des mentions concernant des populations particulières (insuffisants rénaux, nouveau-nés, nourrissons et sujets âgés)]

Populations particulières

Insuffisants rénaux

{Nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (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 {nom de fantaisie}, la dose ne doit pas excéder {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter des mentions sur l'utilisation chez ces patients]

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

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

[En cas de restriction d'administration en fonction de l'âge dans une indication particulière, ajouter des mentions sur l'utilisation chez le nouveau-né et le nourrisson, et spécifier l'indication et l'âge auxquels l'administration n'est pas recommandée]

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines, nourrissons jusqu'à l'âge d'un an et enfants

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas {x} mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de {nom de fantaisie} ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

[En cas de restriction d'administration chez l'enfant âgé de plus d'un an, spécifier l'indication et l'âge auxquels l'administration n'est pas recommandée]

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines, nourrissons jusqu'à l'âge d'un an et enfants

L'administration de {nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de deux ans.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[Utiliser le texte actuellement approuvé, à l'exception des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les enfants et l'utilisation chez les patients âgés]

Insuffisance rénale

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$). 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 que des cas de FNS surviennent avec {nom de fantaisie}, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

[Une mention n'est pas nécessaire à la rubrique 4.4. si l'administration n'est pas autorisée chez le nourrisson de moins d'un an. Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

[Si l'administration est uniquement autorisée chez le nourrisson de plus de 6 mois, ajouter la mention suivante]

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation.

Sujets âgés

L'élimination rénale de {substance active} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

[Amender le texte actuellement approuvé pour les données sur les femmes enceintes et les études chez l'animal conformément à la directive du CHMP Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation : From Data to Labelling (24 juillet 2008)]

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). {Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

ou

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de {substance active} chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses répétées élevées (voir rubrique 5.3.). {Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

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 {nom de fantaisie}].

4.8 Effets indésirables

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie} (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie}, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec {nom de fantaisie} chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout de la mention sur l'hémodialyse]

{Nom de fantaisie} peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

[Utiliser le texte actuellement approuvé pour les informations sur l'élimination]

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

**MODIFICATIONS A INCLURE DANS LES SECTIONS CONCERNEES DE LA NOTICE
POUR LES PRODUITS DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIUM A RISQUE FAIBLE
(acide gadotérique, gadotéridol, gadobutrol)**

**2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR
{Nom de fantaisie}**

Faites attention avec {Nom de fantaisie}

[Utiliser le texte actuellement approuvé, avec l'ajout des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et l'utilisation chez les sujets âgés]

Prévenez votre médecin :

- si vos reins ne fonctionnent pas correctement
- si vous avez récemment bénéficié ou allez prochainement bénéficier d'une greffe du foie

[La mention suivante doit être ajoutée]

Votre médecin peut vous demander un examen sanguin afin de vérifier le fonctionnement de vos reins avant de prendre la décision de vous prescrire {Nom de fantaisie}, particulièrement si vous êtes âgé de 65 ans et plus.

[Si l'administration n'est pas autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

La tolérance de {Nom de fantaisie} n'a pas été évaluée chez les personnes de moins de 18 ans.

[Si l'administration est autorisée chez le nouveau-né et le nourrisson, ajouter la mention suivante]

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

[Si l'administration est uniquement autorisée chez le nourrisson de plus de 6 mois, ajouter la mention suivante]

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré aux patients âgés de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Grossesse

Vous devez prévenir votre médecin si vous suspectez une grossesse ou pensez devenir enceinte car {Nom de fantaisie} ne doit pas être administré au cours de la grossesse, sauf en cas de stricte nécessité.

Allaitement

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Votre médecin déterminera avec vous si vous pouvez poursuivre l'allaitement ou si vous devez l'interrompre pendant une période de 24 heures après l'administration de {Nom de fantaisie}.

3. COMMENT EST UTILISÉ {Nom de fantaisie}

Utilisation dans des populations particulières

[Utiliser le texte actuellement approuvé, avec l'ajout des informations concernant l'insuffisance rénale, l'utilisation chez les nouveau-nés et les nourrissons et l'utilisation chez les sujets âgés]

L'utilisation de {Nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez les patients qui ont des troubles rénaux sévères et chez les patients qui ont récemment eu ou doivent prochainement bénéficier d'une greffe du foie. Si l'administration de {Nom de fantaisie} est cependant nécessaire, vous ne devrez recevoir qu'une seule dose au cours d'un examen et ne pas faire l'objet d'un second examen IRM avec injection de produit de contraste avant au moins sept jours.

Utilisation chez les nouveau-nés, nourrissons, enfants et adolescents

[Si l'administration est autorisée chez les nouveau-nés et les nourrissons, ajouter une mention sur l'utilisation chez ces patients]

Chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {Nom de fantaisie} ne doit être administré qu'après un examen approfondi de la situation par le médecin. Les nouveau-nés et les nourrissons ne doivent recevoir qu'une seule dose au cours d'un examen et ne pas faire l'objet d'un second examen IRM avec injection de produit de contraste avant au moins sept jours.

[En cas de restriction d'administration chez l'enfant âgé de plus d'un an, spécifier l'indication et l'âge auquel l'administration n'est pas recommandée]

L'administration de {Nom de fantaisie} n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de deux ans.

[En cas de restriction d'administration en fonction de l'âge dans une indication particulière, ajouter une mention sur l'utilisation chez les nouveau-nés et les enfants et spécifier l'indication et l'âge auquel l'administration n'est pas recommandée]

L'administration pour la réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

Sujets âgés

Il n'est pas nécessaire d'adapter votre dose si vous avez 65 ans ou plus, mais une analyse de sang pourra être faite afin de vérifier le fonctionnement de vos reins.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés, le plus souvent chez des patients ayant reçu {Nom de fantaisie} ainsi que d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés chez des patients ayant reçu {Nom de fantaisie} ainsi que d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

ou

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (durcissement de la peau qui peut également affecter les tissus mous et les organes internes) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

<-----

Les informations suivantes sont uniquement destinées aux professionnels de santé :

[Utiliser le texte actuellement approuvé avec l'ajout des informations sur la FNS]

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 mL/min/1,73m²). 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 que des cas de FNS surviennent avec {nom de fantaisie}, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium. S'il est nécessaire d'administrer {nom de fantaisie}, la dose ne doit pas excéder {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, {nom de fantaisie} ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation et à une dose n'excédant pas {x} 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 {nom de fantaisie} ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

L'élimination rénale de {substance active} 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.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de {nom de fantaisie} pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialisés.

{Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de {substance active}.

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 {nom de fantaisie}].

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les {flacons/seringues/récipients} doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre la traçabilité du produit de contraste à base de gadolinium administré. La dose administrée doit également être enregistrée.

ANNEXE IV

CONDITIONS RELATIVES AUX AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS RELATIVES AUX AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Revue cumulative annuelle de sécurité

Les TAMM doivent présenter au CHMP une revue cumulative annuelle des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) commençant un an après la décision de la Commission et sur 3 années consécutives.

Étude des effets à long terme

Les TAMM doivent soumettre au CHMP des protocoles et des calendriers d'études portant sur l'évaluation de la possibilité d'accumulation à long terme de gadolinium dans les os chez l'homme. Il convient d'étudier des cofacteurs susceptibles d'augmenter le risque de FSN, tels que les taux de calcium et de phosphates sériques au moment de l'administration d'un ACGd, et d'évaluer des biomarqueurs. Il est recommandé de pratiquer les tests sur des prélèvements osseux de patients subissant une opération de prothèse de la hanche ou du genou. Ces éléments doivent être soumis au CHMP dans un délai de trois mois à compter de la décision de la Commission concernant la présente procédure de saisine.

Communication

Les autorités nationales compétentes doivent s'assurer que les prescripteurs seront informés des mesures acceptées par le CHMP pour minimiser le risque de FSN. La communication doit être fondée sur le «document de diffusion du message clé» approuvé par le CHMP.

Autres mesures de minimisation

Afin de disposer d'une méthode harmonisée de traçabilité pour l'ensemble de l'Europe pour une surveillance efficace de l'utilisation des ACGd, les autorités nationales compétentes, coordonnées par l'État membre de référence (le cas échéant), doivent s'assurer de la mise en œuvre par les TAMM d'étiquettes «adhésives» détachables sur les flacons et les seringues des ACGd.