

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
AT - Autriche	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien, Autriche	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
AT - Autriche	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wien, Autriche	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
BE - Belgique	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem), Belgique	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
BE - Belgique	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem), Belgique	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
DA - Danemark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
DA - Danemark	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
DE - Allemagne	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin, Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
DE - Allemagne	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin, Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
EL - Grèce	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122, Grèce	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
EL - Grèce	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athens 14122, Grèce	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
ES - Espagne	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid, Espagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
ES - Espagne	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid, Espagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
FI - Finlande	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku, Finlande	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
FI - Finlande	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku, Finlande	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
FR - France	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy Cedex, France	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
FR - France	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy Cedex, France	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
IRE - Irlande	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18, Irlande	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
IRE - Irlande	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18, Irlande	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
IT - Italie	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI), Italie	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
IT - Italie	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI), Italie	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
LU - Luxembourg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgique	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
LU - Luxembourg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgique	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
NL – Pays-Bas	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp, Pays-Bas	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
NL - Pays-Bas	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp, Pays-Bas	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
NO - Norvège	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
NO - Norvège	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins, Portugal	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
SV - Suède	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
SV - Suède	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Allemagne	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse
UK – Royaume-Uni	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE, Royaume-Uni	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable	Administration en intraveineuse
UK - Royaume-Uni	Schering Health Care Limited	Gadovist	1 mmol/ml	Solution injectable en seringue pré-remplie	Administration en intraveineuse

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE, Royaume-Uni				

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE GADOBUTROL

1. Introduction et contexte

Gadovist contient du gadobutrol, un complexe neutre constitué de gadolinium et d'un ligand macrocyclique ayant la propriété d'améliorer le contraste, qui est utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est une technique largement utilisée dans l'évaluation et le dépistage des maladies hépatiques diffuses, ainsi que dans la caractérisation approfondie des lésions focales hépatiques. Les agents de contraste basés sur le Gd sont fréquemment administrés avant une IRM dynamique du foie avec injection d'un agent de contraste et peuvent améliorer tant la détection que la classification des lésions focales hépatiques.

Dans les pathologies rénales, les techniques d'IRM ont pris une place de plus en plus importante, notamment en association avec un agent de contraste permettant l'évaluation des différents états de la perfusion rénale. Après injection en intraveineuse d'un bolus de Gadovist, l'IRM permet d'obtenir des informations importantes sur l'hyperperfusion ou l'hypoperfusion de l'organe et les lésions, ce qui conduit à une meilleure différenciation des processus pathologiques et facilite la caractérisation des masses rénales, ainsi que du stade des néoplasmes rénaux.

Gadovist est composé de chélates de gadolinium extracellulaire, de faible poids moléculaire, non spécifiques et est dosé à 1,0 mmol de gadolinium/ml avec une osmolalité de 1603 mosmol/kg H₂O à 37 °C. Gadovist a été le premier agent de contraste paramagnétique développé sous forme de solution molaire à 1,0, ce qui nécessite ainsi un volume d'application plus faible à un dosage supérieur.

Gadovist 1,0 mmol/ml (DCI : gadobutrol) a été approuvé pour « **Amélioration du contraste en imagerie par résonance magnétique du crâne et du rachis** » en Allemagne en janvier 2000 et, ensuite, en juin 2000 dans l'Union européenne et en Norvège par la procédure de reconnaissance mutuelle. Une extension figurant sur la notice à l'indication « **Angiographie par résonance magnétique avec injection d'un agent de contraste** » a suivi en novembre 2003.

2. Procédure de saisine

En juin 2005, une procédure de reconnaissance mutuelle a été lancée avec l'Allemagne comme État membre de référence pour une modification de type II afin d'ajouter l'indication suivante : « **IRM d'autres régions de l'organisme : foie, reins avec injection d'un agent de contraste** » et la posologie et les méthode d'administration/dosage suivants : « **IRM avec injection d'un agent de contraste d'autres régions de l'organisme : chez l'adulte, la dose recommandée est de 0,1 mmol par kilogramme de poids corporel (mmol/kg PC). Ceci équivaut à 0,1 ml/kg PC de la solution 1,0 M** ».

La procédure de reconnaissance mutuelle a été finalisée le jour 221 de la procédure, à savoir le 09/05/2006, avec approbation de l'indication proposée et inclusion des résultats des études d'imagerie du foie et des reins à la section 5.1.

Suite à cette approbation, l'Espagne a soumis une objection majeure liée à la formulation de l'indication car l'Espagne considérait que l'indication approuvée ne reflétait ni la population étudiée au cours des deux essais pivots soumis pour cette modification de Gadovist ni le contexte clinique dans lequel Gadovist a présenté la même précision diagnostique que l'agent de comparaison.

Après finalisation de la procédure, l'agence espagnole du médicament et des produits sanitaires a demandé l'arbitrage du CHMP, en vertu de l'article 36.1 de la directive 2001/83/CE.

Après examen des motifs de la saisine, le CHMP, au cours de son assemblée plénière de mai 2006, a demandé au TAMM d'évaluer l'objection majeure du point de vue de la santé publique et a adopté une liste de questions. Il a été demandé au TAMM de répondre aux questions suivantes :

- 1) L'indication actuelle ne reflète ni la population étudiée au cours des deux essais pivots soumis pour cette modification de Gadovist ni le contexte clinique dans lequel Gadovist a présenté la même précision diagnostique que l'agent de comparaison. Étant donné que seuls les patients présentant une forte suspicion ou des signes d'atteinte focale hépatique ou rénale obtenus par d'autres tests

diagnostiques ou par histopathologie ont été inclus dans ces deux essais pivots, l'indication approuvée doit refléter la population étudiée et non la population générale comprenant tout patient subissant une IRM du foie ou des reins avec injection d'agent de contraste. De plus, la formulation de l'indication doit également refléter le contexte clinique dans lequel Gadovist a présenté la même précision diagnostique que l'agent de comparaison, à savoir la localisation correcte d'au moins une lésion maligne du foie ou du rein d'un patient en particulier, en utilisant les images obtenues par résonance magnétique pré-contraste et post-contraste associées.

« Imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection d'agent de contraste chez des patients présentant une forte suspicion ou des signes d'atteinte focale hépatique ou rénale obtenus par d'autres tests diagnostiques ou par histopathologie, visant à localiser correctement les lésions malignes du foie ou du rein. »

- 2) L'indication demandée ne peut être approuvée pour la population pédiatrique de moins de 18 ans car il n'existe aucune donnée d'efficacité et de sécurité quant à l'utilisation de Gadovist pour l'IRM avec injection d'agent de contraste au sein de cette population dans les essais pivots soumis. Le TAMM doit inclure dans la section 4.2 la phrase suivante :

« L'utilisation de Gadovist n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes, sur la sécurité et l'efficacité du produit pour cette population. »

- 3) Il a été demandé au TAMM de fournir des informations sur l'utilité clinique de ce produit pour l'indication demandée (directement ou indirectement), conformément aux « *Points to Consider on the evaluation of diagnostic agents* » (Points à prendre en considération lors de l'évaluation des agents diagnostiques) (CPMP/EWP/1119/98). L'une des exigences en matière d'autorisation d'un agent diagnostique consiste à apporter la preuve d'un impact pertinent sur le processus de diagnostic dans le contexte clinique dans lequel le test doit être utilisé, à moins qu'un tel impact puisse être démontré indirectement ou en se basant sur des données antérieures. Il n'est pas évident que des informations diagnostiques précises soient bénéfiques en soi, de sorte que la demande d'autorisation doit comporter des éléments justifiant que ces données sont cliniquement utiles par évaluation directe de cet aspect au cours des essais cliniques ou par utilisation de conclusions antérieures provenant de résultats scientifiques publiés.

3. Discussion

Le TAMM a rendu sa réponse à la liste de questions du CHMP le 29 septembre 2006. Dans sa réponse, le TAMM reconnaît, concernant la question 1) que la population de patients étudiée au cours des essais pivots comportait certaines limites par rapport à la population générale de patients censés subir des IRM avec injection d'agent de contraste ; toutefois, ces limites sont le résultat d'exigences méthodologiques visant à démontrer de manière adéquate l'efficacité diagnostique de l'IRM avec injection de Gadovist au cours des essais pivots. Concernant la question 2) le TAMM reconnaît que Gadovist n'a pas été étudié de manière adéquate pour chacune de ses indications approuvées (y compris la nouvelle indication « IRM du foie et des reins avec injection d'agent de contraste ») chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Après examen de la réponse fournie par le TAMM et évaluation par les rapporteurs, le 16 novembre 2006, le CHMP a adopté une demande d'informations complémentaires, dans laquelle il est demandé au TAMM d'approfondir la question de l'utilité clinique et de commenter une formulation proposée relative à l'Indication (section 4.1) et à la Posologie (section 4.2) du RCP.

Dans sa réponse, le TAMM a examiné la question de l'utilité clinique en comparant l'IRM avec injection de Gadovist à l'IRM avec injection de Magnevist et a souligné l'efficacité diagnostique de Gadovist. Le TAMM a par ailleurs donné son accord à la formulation proposée par le CHMP et qui est la suivante :

Section 4.1 (Indication) :

« IRM du foie ou des reins avec injection d'un agent de contraste chez des patients présentant une forte suspicion ou des signes de lésions focales visant à classer ces lésions comme bénignes ou malignes ».

Section 4.2 (Posologie) :

«L'utilisation de Gadovist n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes, sur la sécurité et l'efficacité du produit pour cette population. »

4. Conclusions

Étant donné que la question de l'utilité clinique a été résolue avec satisfaction et que le Tamm a donné son accord à la formulation proposée, le CHMP est d'avis que les données fournies permettent de conclure que, sur la base des essais cliniques pivots comparant l'IRM avec injection de Gadovist et l'IRM avec injection de Magnevist, l'efficacité diagnostique de Gadovist en matière de classification des lésions focales hépatiques ou rénales comme bénignes ou malignes et la sécurité clinique de Gadovist ont été établies de manière adéquate.

Le Tamm a mis à jour les sections 4.1 et 4.2 du RCP conformément aux demandes du CHMP.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- le CHMP a examiné la saisine en vertu de l'article 36(1) de la directive 2001/83/CE, telle qu'amendée, pour Gadovist et les dénominations associées détaillées en annexe I;
- le CHMP a recommandé que l'indication supplémentaire suivante : **« IRM du foie ou des reins avec injection d'un agent de contraste chez des patients présentant une forte suspicion ou des signes de lésions focales visant à classer ces lésions comme bénignes ou malignes »** soit accordée à Gadovist.

Le CHMP a recommandé la modification (extension d'indication) de l'autorisation de mise sur le marché conformément au résumé des caractéristiques du produit établi à l'Annexe III pour Gadovist et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Propriétés physico-chimiques

Osmolalité à 37 °C : 1603 mOsm par kg H₂O

Viscosité à 37 °C : 4,96 mPa.s

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.

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

Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM).

4.2 Posologie et mode d'administration

Gadovist doit être utilisé uniquement par des médecins spécialisés en IRM.

- Informations générales

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

Le contraste optimal est observé pendant le premier passage artériel en angiographie et dans les 15 minutes suivant l'injection de Gadovist pour les indications du SNC (ce délai dépendant du type de lésion ou de tissu). Le rehaussement des tissus persiste le plus souvent jusqu'à 45 minutes après l'injection.

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

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

- Dose

- Adultes

Indications dans le SNC :

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

En cas de forte suspicion clinique d'une lésion non confirmée à l'IRM ou si des informations plus précises peuvent modifier la prise en charge thérapeutique du patient, une seconde injection pouvant aller jusqu'à 0,2 mmol/kg au maximum peut être effectuée dans les 30 minutes suivant la première injection.

IRM du foie et des reins :

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

Angiographie :

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

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

- Enfants

L'utilisation de Gadovist n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes, sur la sécurité et l'efficacité du produit pour cette population.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un quelconque des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Gadovist ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une hypokaliémie non corrigée. Chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, Gadovist ne doit être utilisé qu'après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, les données disponibles à ce jour étant limitées.

Gadovist doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- présentant un syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT ou une histoire familiale de syndrome congénital d'intervalle QT long,
- ayant présenté des arythmies après la prise de médicaments prolongeant la repolarisation cardiaque,
- prenant actuellement des médicaments connus pour prolonger la repolarisation cardiaque comme les anti-arythmiques de classe III (amiodarone, sotalol).

La possibilité que Gadovist puisse provoquer des arythmies et des torsades de pointe chez certains patients ne peut pas être exclue (cf. rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques).

Chez le patient en insuffisance rénale sévère, le rapport bénéfice/risque doit être évalué soigneusement car l'élimination du produit de contraste est retardée. Dans les cas les plus sévères, il est recommandé d'effectuer une hémodialyse extracorporelle afin d'éliminer Gadovist de l'organisme. Cela nécessite au moins trois séances de dialyse dans les cinq jours suivant l'injection.

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée au cours des essais cliniques menés sur un nombre limité de patients. Les données sont trop limitées pour exclure une possible toxicité rénale ou l'aggravation d'une insuffisance rénale.

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

Des réactions d'hypersensibilité, comme celles décrites avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium, ont également été observées après l'administration de Gadovist. Pour pouvoir parer immédiatement à une situation d'urgence, les médicaments et équipements nécessaires (par exemple canule d'intubation trachéale et respirateur) doivent être à portée de main.

Chez les patients présentant un terrain allergique, l'utilisation de Gadovist nécessite une évaluation particulièrement prudente du rapport bénéfice/risque. Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes retardées (de quelques heures à plusieurs jours) ont été observées.

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

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée appropriée concernant l'utilisation de gadobutrol chez la femme enceinte. Chez l'animal, l'administration répétée de gadobutrol à des doses toxiques pour les mères (8 à 17 fois la dose à visée diagnostique) a entraîné un retard de développement et une mortalité embryonnaire, mais ne s'est pas avérée tératogène. Le risque potentiel d'une injection unique chez la femme enceinte n'est pas connu.

Gadovist ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité.

Le passage de Gadovist dans le lait maternel n'a pas été évalué à ce jour dans l'espèce humaine. Des données obtenues chez l'animal indiquent que de faibles quantités de gadobutrol (moins de 0,01 % de la dose injectée) sont excrétées dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de gadobutrol.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont « rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) » à « peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ».

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

	Effets indésirables issus des données des essais cliniques (expérimentation chez plus de 2900 patients)		Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément en période post commercialisation
Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque, Tachycardie

	Effets indésirables issus des données des essais cliniques (expérimentation chez plus de 2900 patients)		Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément en période post commercialisation
Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)
Affections du système nerveux	Céphalées, Étourdissements, Paresthésie, Dysgueusie	Parosmie	Perte de conscience, Convulsions
Affections oculaires			Conjonctivite, Œdème palpébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Arrêt respiratoire, Bronchospasme, Cyanose, Œdème oropharyngé, Toux, Eternuements
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, Rash	Œdème facial, Hyperhydrose, Prurit, Erythème
Affections vasculaires	Vasodilatation	Hypotension	Collapsus circulatoire, Rougeur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs au point d'injection, Réaction au point d'injection		Sensation de chaleur, Malaise
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactoïde

Information supplémentaire de tolérance:

Des sensations de courte durée, légères à modérées, de froid ou de chaleur ou de douleurs au point d'injection ont été peu fréquemment observées lors de la ponction veineuse ou de l'administration du produit de contraste.

L'extravasation de Gadovist peut provoquer des douleurs tissulaires pouvant durer plusieurs minutes.

Des réactions d'hypersensibilité (ex : urticaire, rash, vasodilatation) ont été peu fréquemment rapportées et ont été d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas des réactions anaphylactoïdes pouvant aller jusqu'au choc peuvent survenir. Des réactions anaphylactoïdes retardées (de quelques heures à plusieurs jours) ont été observées rarement (voir la rubrique 4.4).

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

4.9 Surdosage

La dose journalière maximale testée chez l'homme est 1,5 mmol de gadobutrol par kg de poids corporel.

Aucun signe d'intoxication par surdosage n'a été observé à ce jour en clinique.

A cause des effets potentiels de Gadovist sur la repolarisation cardiaque en cas de surdosage, des troubles du rythme sont possibles. Une surveillance cardiovasculaire (incluant un ECG) et un contrôle de la fonction rénale sont recommandés à titre de précaution.

En cas de surdosage, Gadovist peut être éliminé de l'organisme par dialyse extracorporelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : V08C A09

Produit de contraste paramagnétique.

L'effet de rehaussement du contraste est dû au gadobutrol, un complexe non ionique associant du gadolinium (III) et un ligand macrocyclique, l'acide dihydroxy-hydroxyméthylpropyl-tétraazacyclododécane-triacétique (butrol).

Aux doses utilisées en clinique, le gadobutrol entraîne un raccourcissement des temps de relaxation des protons dans l'eau tissulaire. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 et 40 °C, l'effet paramagnétique (relaxivité), déterminé par l'effet du produit sur le temps de relaxation longitudinale des protons (T_1), est d'environ $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ et le temps de relaxation spin - spin (T_2) est d'environ $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Dans un intervalle allant de 0,47 à 2,0 Tesla, la relaxivité ne dépend que légèrement de l'intensité du champ magnétique.

Comme le gadobutrol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique intacte, il ne s'accumule pas dans le tissu cérébral sain ni dans les lésions ne s'accompagnant pas d'une lésion de la barrière hémato-encéphalique. Quand les concentrations tissulaires locales de gadobutrol sont élevées, l'effet sur le T_2 aboutit à une atténuation de l'intensité du signal.

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

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

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

L'ensemble des résultats sont des résultats moyens obtenus par lecture en aveugle lors d'études cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Chez l'homme, les paramètres pharmacocinétiques du gadobutrol sont proportionnels à la dose. Jusqu'à $0,4 \text{ mmol/kg}$ de gadobutrol, la concentration plasmatique diminue, après la phase initiale de distribution, avec une demi-vie terminale moyenne de 1,8 heures (entre 1,3 et 2,1 heures), identique à la vitesse d'élimination rénale. Les concentrations plasmatiques moyennes de gadobutrol mesurées 2 et 60 minutes

après l'injection de 0,1 mmol/kg ont été respectivement de 0,59 mmol/l et 0,3 mmol/l. Plus de 50% de la dose sont éliminés dans les urines en l'espace de 2 heures et plus de 90 % (ou 92 %) en l'espace de 12 heures. A la dose de 0,1 mmol de gadobutrol par kg, $100,3 \pm 2,6$ % de la dose (en moyenne) sont excrétés dans les 72 heures suivant l'administration. Chez les sujets sains, la clairance rénale du gadobutrol est de 1,1 à 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, c'est-à-dire comparable à la clairance rénale de l'inuline, ce qui indique que le gadobutrol est essentiellement éliminé par filtration glomérulaire. L'excrétion fécale représente moins de 0,1 % de la dose. Aucun métabolite n'est détecté dans le plasma ni dans les urines.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Les études animales de toxicité sur la reproduction à doses répétées ont révélé un retard de développement embryonnaire chez le rat et une augmentation de la mortalité embryonnaire chez le singe et le lapin recevant des doses toxiques pour les mères (8 à 17 fois la dose à visée diagnostique). On ignore si ces effets peuvent également se produire après l'injection d'une dose unique.

Les effets cardiovasculaires observés chez l'animal (chien) à des doses similaires (0,25 mmol/kg) ou supérieures (1,25 mmol/kg) à la dose maximale en clinique sont une augmentation transitoire et dose-dépendante de la pression artérielle (respectivement 5 % et 10 % par rapport au soluté témoin physiologique) et de la contractilité du myocarde (respectivement 5 % et 16 % par rapport au soluté témoin physiologique). Les études pharmacologiques de tolérance cardiovasculaire ainsi que les études de phase I donnent des indications sur le potentiel de Gadovist à bloquer les canaux potassiques cardiaques et sur un effet sur la repolarisation cardiaque lorsqu'il est administré à des doses 3 à 8 fois supérieures aux doses normales chez les patients. Par conséquent, la possibilité que Gadovist puisse causer des torsades de pointe chez un patient particulier ne peut être exclue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcobutrol sodique
Trométamol
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation dans le conditionnement commercialisé :
3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du récipient :

Il faut jeter toute solution injectable qui n'a pas été utilisée lors d'un examen. La stabilité physico-chimique du produit après ouverture a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être immédiatement utilisé. En cas d'utilisation non immédiate, la durée et les conditions de conservation après première ouverture sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, sauf si l'ouverture du récipient a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Les règles suivantes s'appliquent aux flacons pour perfusion contenant 65 ml :
Après l'ouverture du flacon dans des conditions aseptiques, Gadovist reste stable pendant au moins 8 heures à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Les précautions particulières de conservation des produits stériles qui ont été ouverts sont décrites dans la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Conditionnements de :

1 et 10 flacons

1 et 10 flacons pour perfusion

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être vérifié avant utilisation.

Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de décoloration importante, de présence de particules ou en cas d'emballage défectueux.

Gadovist doit être aspiré dans la seringue immédiatement avant utilisation. Tout produit de contraste restant après un examen doit être jeté.

Les règles suivantes s'appliquent aux flacons pour perfusion contenant 65 ml :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique. La tubulure reliant l'injecteur au patient (tubulure du patient) doit être remplacée à la fin de chaque examen.

Tout produit de contraste restant dans le flacon, les tubulures de connexion et toutes les parties à usage unique du dispositif d'injection doivent être jetés dans les huit heures suivant l'examen. Toutes les consignes complémentaires du fabricant de l'injecteur doivent également être suivies.

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

[A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

Date de première autorisation : [A compléter au niveau national]

Date de dernier renouvellement : 24.01.2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Propriétés physico-chimiques

Osmolalité à 37 °C : 1603 mOsm par kg H₂O

Viscosité à 37 °C : 4,96 mPa.s

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Rehaussement du contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens et rachidiens.

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

Rehaussement du contraste en angiographie par résonance magnétique (ARM)

4.2 Posologie et mode d'administration

Gadovist doit être utilisé uniquement par des médecins spécialisés en IRM.

- Informations générales

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

Le contraste optimal est observé pendant le premier passage artériel en angiographie et dans les 15 minutes suivant l'injection de Gadovist pour les indications du SNC (ce délai dépendant du type de lésion ou de tissu). Le rehaussement des tissus persiste le plus souvent jusqu'à 45 minutes après l'injection.

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

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

- Dose

- Adultes

Indications dans le SNC :

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

En cas de forte suspicion clinique d'une lésion non confirmée à l'IRM ou si des informations plus précises peuvent modifier la prise en charge thérapeutique du patient, une seconde injection pouvant aller jusqu'à 0,2 mmol/kg au maximum peut être effectuée dans les 30 minutes suivant la première injection.

IRM du foie et des reins :

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

Angiographie :

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

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

- Enfants

L'utilisation de Gadovist n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes, sur la sécurité et l'efficacité du produit pour cette population.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un quelconque des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Gadovist ne doit pas être utilisé chez des patients présentant une hypokaliémie non corrigée. Chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère, Gadovist ne doit être utilisé qu'après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, les données disponibles à ce jour étant limitées.

Gadovist doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- présentant un syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT ou une histoire familiale de syndrome congénital d'intervalle QT long,
- ayant présenté des arythmies après la prise de médicaments prolongeant la repolarisation cardiaque,
- prenant actuellement des médicaments connus pour prolonger la repolarisation cardiaque comme les anti-arythmiques de classe III (amiodarone, sotalol).

La possibilité que Gadovist puisse provoquer des arythmies et des torsades de pointe chez certains patients ne peut pas être exclue (voir. rubrique 5.3 Données de sécurité précliniques).

Chez le patient en insuffisance rénale sévère, le rapport bénéfice/risque doit être évalué soigneusement car l'élimination du produit de contraste est retardée. Dans les cas les plus sévères, il est recommandé d'effectuer une hémodialyse extracorporelle afin d'éliminer Gadovist de l'organisme. Cela nécessite au moins trois séances de dialyse dans les cinq jours suivant l'injection.

Aucune altération de la fonction rénale n'a été observée au cours des essais cliniques menés sur un nombre limité de patients. Les données sont trop limitées pour exclure une possible toxicité rénale ou l'aggravation d'une insuffisance rénale.

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

Des réactions d'hypersensibilité, comme celles décrites avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium, ont également été observées après l'administration de Gadovist. Pour pouvoir parer immédiatement à une situation d'urgence, les médicaments et équipements nécessaires (par exemple canule d'intubation trachéale et respirateur) doivent être à portée de main.

Chez les patients présentant un terrain allergique, l'utilisation de Gadovist nécessite une évaluation particulièrement prudente du rapport bénéfice/risque. Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes retardées (de quelques heures à plusieurs jours) ont été observées.

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

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée appropriée concernant l'utilisation de gadobutrol chez la femme enceinte. Chez l'animal, l'administration répétée de gadobutrol à des doses toxiques pour les mères (8 à 17 fois la dose à visée diagnostique) a entraîné un retard de développement et une mortalité embryonnaire, mais ne s'est pas avérée tératogène. Le risque potentiel d'une injection unique chez la femme enceinte n'est pas connu.

Gadovist ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité.

Le passage de Gadovist dans le lait maternel n'a pas été évalué à ce jour dans l'espèce humaine. Des données obtenues chez l'animal indiquent que de faibles quantités de gadobutrol (moins de 0,01 % de la dose injectée) sont excrétées dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de gadobutrol.

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont « rares ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) » à « peu fréquents ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ».

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

	Effets indésirables issus des données des essais cliniques (expérimentation chez plus de 2900 patients)		Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément en période post commercialisation
Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Affections cardiaques			Arrêt cardiaque, Tachycardie

	Effets indésirables issus des données des essais cliniques (expérimentation chez plus de 2900 patients)		Effets indésirables supplémentaires rapportés spontanément en période post commercialisation
Classe de systèmes d'organes	Peu fréquent (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)
Affections du système nerveux	Céphalées, Étourdissements, Paresthésie, Dysgueusie	Parosmie	Perte de conscience, Convulsions
Affections oculaires			Conjonctivite, Œdème palpébral
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée	Arrêt respiratoire, Bronchospasme, Cyanose, Œdème oropharyngé, Toux, Eternuements
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire, Rash	Œdème facial, Hyperhydrose, Prurit, Erythème
Affections vasculaires	Vasodilatation	Hypotension	Collapsus circulatoire, Rougeur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs au point d'injection, Réaction au point d'injection		Sensation de chaleur, Malaise
Affections du système immunitaire		Réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactoïde

Information supplémentaire de tolérance:

Des sensations de courte durée, légères à modérées, de froid ou de chaleur ou de douleurs au point d'injection ont été peu fréquemment observées lors de la ponction veineuse ou de l'administration du produit de contraste.

L'extravasation de Gadovist peut provoquer des douleurs tissulaires pouvant durer plusieurs minutes.

Des réactions d'hypersensibilité (par exemple urticaire, rash, vasodilatation) ont été peu fréquemment rapportées et ont été d'intensité légère à modérée. Dans de rares cas des réactions anaphylactoïdes pouvant aller jusqu'au choc peuvent survenir. Des réactions anaphylactoïdes retardées (de quelques heures à plusieurs jours) ont été observées rarement (voir la rubrique 4.4).

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

4.9 Surdosage

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

A cause des effets potentiels de Gadovist sur la repolarisation cardiaque en cas de surdosage, des troubles du rythme sont possibles. Une surveillance cardiovasculaire (incluant un ECG) et un contrôle de la fonction rénale sont recommandés à titre de précaution.

En cas de surdosage, Gadovist peut être éliminé de l'organisme par dialyse extracorporelle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : V08C A09

Produit de contraste paramagnétique.

Gadovist est un produit de contraste paramagnétique destiné à l'imagerie par résonance magnétique.

L'effet de rehaussement du contraste est dû au gadobutrol, un complexe non ionique associant du gadolinium (III) et un ligand macrocyclique, l'acide dihydroxy-hydroxyméthylpropyl-tétraazacyclododécane-triacétique (butrol).

Aux doses utilisées en clinique, le gadobutrol entraîne un raccourcissement des temps de relaxation des protons dans l'eau tissulaire. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 et 40 °C, l'effet paramagnétique (relaxivité), déterminé par l'effet du produit sur le temps de relaxation longitudinale des protons (T_1), est d'environ $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ et le temps de relaxation spin - spin (T_2) est d'environ $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Dans un intervalle allant de 0,47 à 2,0 Tesla, la relaxivité ne dépend que légèrement de l'intensité du champ magnétique.

Comme le gadobutrol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique intacte, il ne s'accumule pas dans le tissu cérébral sain ni dans les lésions ne s'accompagnant pas d'une lésion de la barrière hémato-encéphalique. Quand les concentrations tissulaires locales de gadobutrol sont élevées, l'effet sur le T_2 aboutit à une atténuation de l'intensité du signal.

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

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

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

L'ensemble des résultats sont des résultats moyens obtenus par lecture en aveugle lors d'études cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Chez l'homme, les paramètres pharmacocinétiques du gadobutrol sont proportionnels à la dose. Jusqu'à $0,4 \text{ mmol/kg}$ de gadobutrol, la concentration plasmatique diminue, après la phase initiale de distribution, avec une demi-vie terminale moyenne de 1,8 heures (entre 1,3 et 2,1 heures), identique à la vitesse d'élimination rénale. Les concentrations plasmatiques moyennes de gadobutrol mesurées 2 et 60 minutes

après l'injection de 0,1 mmol/kg ont été respectivement de 0,59 mmol/l et 0,3 mmol/l. Plus de 50 % de la dose sont éliminés dans les urines en l'espace de 2 heures et plus de 90 % (ou 92 %) en l'espace de 12 heures. A la dose de 0,1 mmol de gadobutrol par kg, $100,3 \pm 2,6$ % de la dose (en moyenne) sont excrétés dans les 72 heures suivant l'administration. Chez les sujets sains, la clairance rénale du gadobutrol est de 1,1 à 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹, c'est-à-dire comparable à la clairance rénale de l'inuline, ce qui indique que le gadobutrol est essentiellement éliminé par filtration glomérulaire. L'excrétion fécale représente moins de 0,1 % de la dose. Aucun métabolite n'est détecté dans le plasma ni dans les urines.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

Les études animales de toxicité sur la reproduction à doses répétées ont révélé un retard de développement embryonnaire chez le rat et une augmentation de la mortalité embryonnaire chez le singe et le lapin recevant des doses toxiques pour les mères (8 à 17 fois la dose à visée diagnostique). On ignore si ces effets peuvent également se produire après l'injection d'une dose unique.

Les effets cardiovasculaires observés chez l'animal (chien) à des doses similaires (0,25 mmol/kg) ou supérieures (1,25 mmol/kg) à la dose maximale en clinique sont une augmentation transitoire et dose-dépendante de la pression artérielle (respectivement 5 % et 10 % par rapport au soluté témoin physiologique) et de la contractilité du myocarde (respectivement 5 % et 16 % par rapport au soluté témoin physiologique). Les études pharmacologiques de tolérance cardiovasculaire ainsi que les études de phase I donnent des indications sur le potentiel de Gadovist à bloquer les canaux potassiques cardiaques et sur un effet sur la repolarisation cardiaque lorsqu'il est administré à des doses 3 à 8 fois supérieures aux doses normales chez les patients. Par conséquent, la possibilité que Gadovist puisse causer des torsades de pointe chez un patient particulier ne peut être exclue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Calcobutrol sodique
Trométamol
Acide chlorhydrique
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation dans le conditionnement commercialisé :
3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une seringue préremplie de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon de piston (élastomère chlorobutylé) et un opercule de protection (élastomère chlorobutylé) contient 5 ml, 7,5 ml, 10 ml de solution injectable.

Une seringue préremplie de 17 ml (verre de type I) avec un bouchon de piston (élastomère chlorobutylé) et un opercule de protection (élastomère chlorobutylé) contient 15 ml de solution injectable.

Une seringue préremplie de 20 ml (verre de type I) avec un bouchon de piston (élastomère chlorobutylé) et un opercule de protection (élastomère chlorobutylé) contient 20 ml de solution injectable.

Conditionnements de :

1 et 5 seringues préremplies

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être vérifié avant utilisation.

Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de décoloration importante, de présence de particules ou en cas d'emballage défectueux.

Gadovist doit être préparé extemporanément avant utilisation. Toute solution de produit de contraste restant après un examen doit être jetée.

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

[A compléter au niveau national]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

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

Date de première autorisation : [A compléter au niveau national]

Date de dernier renouvellement : 24.01.2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage / Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable
Gadobutrol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Calcobutrol sodique, Trométamol, Acide chlorhydrique, Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 x 7,5 ml

1 x 15 ml

1 x 30 ml

1 x 65 ml

10 x 7,5 ml

10 x 15 ml

10 x 30 ml

10 x 65 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

[7,5 ml / 15 ml / 30 ml :]

Après la première ouverture, utiliser immédiatement et au plus tard dans les 24 h (conservation à 2 - 8 °C).

[65 ml :]

Après la première ouverture, utiliser immédiatement et au plus tard dans les 24 heures (conservation à 2 – 8 °C) ou dans les 8 h (conservation à température ambiante)

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Emballage / Emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie
Gadobutrol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : calcobutrol sodique, trométamol, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

1 x 5 ml

1 x 7,5 ml

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

5 x 5 ml

5 x 7,5 ml

5 x 10 ml

5 x 15 ml

5 x 20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de 7,5 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable
Gadobutrol
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}
Après la première ouverture, utiliser immédiatement et au plus tard dans les 24 h (conservation à 2 - 8 °C).

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

7,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Seringues préremplies (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable en seringue préremplie
Gadobutrol
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable

Gadobutrol

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations au médecin ou à la personne qui va vous administrer Gadovist (le radiologue) ou au personnel de l'hôpital / du centre d'IRM.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre radiologue.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
3. Comment utiliser GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Gadovist est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens, rachidiens, du foie et des reins ainsi qu'à l'angiographie par résonance magnétique. L'IRM est une technique d'imagerie médicale à visée diagnostique basée sur les réactions des molécules d'eau dans les tissus normaux et les tissus anormaux. Cet examen est réalisé avec un système complexe utilisant un champ magnétique et des ondes radio. Un ordinateur enregistre l'activité et la traduit sous forme d'images.

Gadovist est commercialisé sous la forme d'une solution injectable par voie intraveineuse. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR GADOVIST

N'utilisez jamais GADOVIST

- si vous êtes allergique (hypersensible) au gadobutrol ou à l'un des autres composants contenus dans Gadovist (voir « Que contient Gadovist »).

Précautions particulières à prendre avec GADOVIST

- si vous souffrez d'une allergie ou si vous avez des antécédents d'allergie (par exemple, rhume des foins, urticaire) ou d'asthme
- si vous avez des antécédents de réaction à un produit de contraste
- si vous présentez une insuffisance rénale
- si vous présentez une maladie cardiaque ou cardiovasculaire grave
- si vous présentez une hypokaliémie (taux de potassium faibles)
- si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents d'anomalie de la conduction électrique du cœur (syndrome d'allongement de l'intervalle QT)
- si, après la prise de certains médicaments, vous avez présenté une arythmie ou votre pouls a changé
- si vous souffrez d'une maladie cérébrale avec attaques ou d'une autre maladie du système nerveux

Avant de recevoir Gadovist, veuillez prévenir votre médecin si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous. Votre médecin décidera si l'examen peut être réalisé ou non.

- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir après l'utilisation de Gadovist. La survenue de réactions graves est possible. Des cas de réactions retardées (survenant de quelques heures à plusieurs jours suivant l'administration) ont été rapportés (voir la rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Veuillez prévenir votre médecin si vous portez un stimulateur cardiaque ou si vous avez un implant ou des agrafes dans votre corps.
- Si vous avez moins de 18 ans, l'utilisation de Gadovist est déconseillée.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. Veuillez en particulier dire à votre médecin si vous prenez des médicaments destinés à modifier le rythme cardiaque ou le pouls.

Grossesse et allaitement

Veuillez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, car Gadovist ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité.

Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, veuillez prévenir votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de Gadovist.

Informations importantes concernant certains composants de Gadovist

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (calculé pour une dose moyenne administrée à une personne de 70 kg) : il est donc essentiellement « sans sel ».

3. COMMENT UTILISER GADOVIST

Gadovist est injecté par un médecin dans une veine à l'aide d'une petite aiguille. Gadovist sera administré immédiatement avant l'IRM.

Après l'injection, vous serez surveillé(e) pendant au moins une demi-heure.

La posologie de Gadovist la mieux adaptée pour vous dépendra de votre poids ainsi que du site de l'examen : Une seule injection de 0,1 millilitre de Gadovist par kilogramme de poids corporel est généralement suffisante (pour une personne de 70 kg, la dose est donc de 7 millilitres). La dose maximale pouvant être injectée est de 0,3 ml de Gadovist par kg de poids corporel.

De plus amples renseignements sur l'administration et la manipulation de Gadovist sont donnés à la fin de cette notice.

Si vous avez reçu plus de GADOVIST que vous n'auriez dû :

Le risque de surdosage est improbable. En cas de surdosage, le médecin instaurera un traitement des symptômes associés au surdosage. Dans certains cas, le médecin contrôlera votre fonction cardiaque et votre fonction rénale.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Gadovist est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Vous trouverez ci-dessous une liste des effets indésirables éventuels classés selon leur probabilité de survenue :

Peu fréquents : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1.000.

Rares : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10.000.

Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché de Gadovist :

Peu fréquents	Rares
Maux de tête Étourdissements Engourdissement ou fourmillement Troubles du goût Nausées Vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins) Douleurs au point d'injection Réaction au point d'injection	Troubles de l'odorat Difficultés respiratoires Vomissements Urticaire (éruption cutanée ressemblant à celle d'une piquûre d'orties) Rash cutané Hypotension Réaction d'hypersensibilité

Des sensations transitoires, légères à modérées, de froid, de chaleur ou de douleur au point d'injection ont été observées peu fréquemment pendant ou après l'injection de Gadovist.

Gadovist peut causer des douleurs locales pouvant durer plusieurs minutes si le produit est injecté à côté de la veine.

Autres effets indésirables rapportés après l'autorisation de mise sur le marché de Gadovist :

Rares
Arrêt cardiaque, Tachycardie Perte de conscience, Convulsions Conjonctivite, Œdème palpébral Difficultés respiratoires (bronchospasme, œdème de la gorge), Arrêt respiratoire, Cyanose, Toux, Eternuements Œdème facial, Transpiration excessive, Démangeaisons, Rougeurs Évanouissement, Rougeurs Sensation de chaleur, Sensation générale de malaise Réactions graves d'hypersensibilité (choc anaphylactique)

Comme tous les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des cas rares de **réactions allergiques** (hypersensibilité et anaphylaxie) ont été rapportés, y compris des réactions graves (choc anaphylactique) nécessitant une prise en charge médicale immédiate. Les premiers signes évocateurs d'une réaction grave sont : œdème léger du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ; toux ; démangeaisons ; écoulement nasal ; éternuements et urticaire (éruption cutanée ressemblant à celle d'une piquûre d'orties).

Veillez prévenir immédiatement le personnel du service d'IRM si vous ressentez l'un de ces signes ou si vous avez des difficultés respiratoires.

Des réactions d'hypersensibilité retardées, survenant quelques heures à plusieurs jours suivant l'administration de Gadovist, ont été observées rarement. Si vous présentez une telle réaction, veuillez le dire à votre médecin ou votre radiologue.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre radiologue.

5. COMMENT CONSERVER GADOVIST

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de stockage.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Gadovist après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient GADOVIST

- La substance active est gadobutrol 604,72 mg correspondant à 1 mmol/ml
- Les autres composants sont calcobutrol sodique, trométamol, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables

1 flacon de 7,5 ml de solution contient 4535 mg de gadobutrol.

1 flacon de 15 ml de solution contient 9070 mg de gadobutrol.

1 flacon de 30 ml de solution contient 18141 mg de gadobutrol.

1 flacon de perfusion de 65 ml de solution contient 39307 mg de gadobutrol.

Qu'est ce que GADOVIST et contenu de l'emballage extérieur

Gadovist est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Chaque boîte contient :

1 ou 10 flacons pour injection de 7,5, 15 ou 30 ml de solution injectable

1 ou 10 flacons de perfusion contenant 65 ml de solution injectable (en flacons de perfusion de 100 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

[A compléter au niveau national]

Fabricant :

Schering AG
Müllerstrasse 178
D – 133 42 Berlin, Allemagne
Téléphone : +49 30 468-1111

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Economique Européen avec les désignations suivantes :

Allemagne	Gadovist
-----------	----------

Autriche	Gadovist
Belgique	Gadovist
Danemark	Gadovist
Espagne	Gadovist
Finlande	Gadovist
France	Gadovist
Grèce	Gadovist
Irlande	Gadovist
Italie	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Norvège	Gadovist
Pays-Bas	Gadovist
Portugal	Gadovist
Royaume-Uni	Gadovist
Suède	Gadovist

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}. [A compléter au niveau national]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Avant l'injection

Ce médicament est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Elle doit être vérifiée avant utilisation. Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de décoloration importante, de présence de particules ou d'emballage défectueux.

- Manipulation

Flacons

Gadovist doit être aspiré dans la seringue immédiatement avant utilisation. Tout produit de contraste restant après un examen doit être jeté.

Contenants de grand volume

Les règles suivantes s'appliquent aux flacons pour perfusion contenant 65 ml :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique. La tubulure reliant l'injecteur au patient (tubulure du patient) doit être remplacée à la fin de chaque examen.

Tout produit de contraste restant dans le flacon, les tubulures de raccordement ainsi que les parties jetables de l'injecteur doivent être jetés dans les huit heures suivant l'examen. Toutes les consignes complémentaires du fabricant de l'injecteur doivent également être suivies.

Toute solution restante non utilisée après un examen doit être jetée conformément aux réglementations nationales en vigueur.

De plus amples renseignements concernant l'utilisation de Gadovist sont donnés à la rubrique 3 de la notice.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Gadovist 1,0 mmol/ml, solution injectable, seringue préremplie

Gadobutrol

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations au médecin ou à la personne qui va vous administrer Gadovist (le radiologue) ou au personnel de l'hôpital / du centre d'IRM.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre radiologue.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
3. Comment utiliser GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
6. Comment conserver GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE GADOVIST 1,0 mmol/ml, solution injectable ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Gadovist est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des territoires crâniens, rachidiens, du foie et des reins ainsi qu'à l'angiographie par résonance magnétique. L'IRM est une technique d'imagerie médicale à visée diagnostique basée sur les réactions des molécules d'eau dans les tissus normaux et les tissus anormaux. Cet examen est réalisé avec un système complexe utilisant un champ magnétique et des ondes radio. Un ordinateur enregistre l'activité et la traduit sous forme d'images.

Gadovist est commercialisé sous la forme d'une solution injectable par voie intraveineuse. Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR GADOVIST

N'utilisez jamais GADOVIST

- si vous êtes allergique (hypersensible) au gadobutrol ou à l'un des autres composants contenus dans Gadovist (voir « Que contient Gadovist »).

Faites attention avec GADOVIST

- si vous souffrez d'une allergie ou si vous avez des antécédents d'allergie (par exemple, rhume des foins, urticaire) ou d'asthme
- si vous avez des antécédents de réaction à un produit de contraste
- si vous présentez une insuffisance rénale
- si vous présentez une maladie cardiaque ou cardiovasculaire grave
- si vous présentez une hypokaliémie (taux de potassium faibles)
- si vous ou un membre de votre famille avez des antécédents d'anomalie de la conduction électrique du cœur (syndrome d'allongement de l'intervalle QT)
- si, après la prise de certains médicaments, vous avez présenté une arythmie ou votre pouls a changé
- si vous souffrez d'une maladie cérébrale avec attaques ou d'une autre maladie du système nerveux

Avant de recevoir Gadovist, veuillez prévenir votre médecin si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous. Votre médecin décidera si l'examen peut être réalisé ou non.

- Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir après l'utilisation de Gadovist. La survenue de réactions graves est possible. Des cas de réactions retardées (survenant de quelques heures à plusieurs jours suivant l'administration) ont été rapportés (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- Veuillez prévenir votre médecin si vous portez un stimulateur cardiaque ou si vous avez un implant ou des agrafes dans votre corps.
- Si vous avez moins de 18 ans, l'utilisation de Gadovist est déconseillée.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. Veuillez en particulier dire à votre médecin si vous prenez des médicaments destinés à modifier le rythme cardiaque ou le pouls.

Grossesse et allaitement

Veuillez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou susceptible de l'être, car Gadovist ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas d'absolue nécessité.

Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter, veuillez prévenir votre médecin.

L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de Gadovist.

Informations importantes concernant certains composants de GADOVIST

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose (calculé pour une dose moyenne administrée à une personne de 70 kg) : il est donc essentiellement « sans sel ».

3. COMMENT UTILISER GADOVIST

Gadovist est injecté par un médecin dans une veine à l'aide d'une petite aiguille. Gadovist sera administré immédiatement avant l'IRM.

Après l'injection, vous serez surveillé(e) pendant au moins une demi-heure.

La posologie de Gadovist la mieux adaptée pour vous dépendra de votre poids ainsi que du site de l'examen :

Une seule injection de 0,1 millilitre de Gadovist par kilogramme de poids corporel est généralement suffisante (pour une personne de 70 kg, la dose est donc de 7 millilitres). La dose maximale pouvant être injectée est de 0,3 ml de Gadovist par kg de poids corporel.

De plus amples renseignements sur l'administration et la manipulation de Gadovist sont donnés à la fin de cette notice.

Si vous avez reçu plus de GADOVIST que vous n'auriez dû :

Le risque de surdosage est improbable. En cas de surdosage, le médecin instaurera un traitement des symptômes associés au surdosage. Dans certains cas, le médecin contrôlera votre fonction cardiaque et votre fonction rénale.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Gadovist est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Vous trouverez ci-dessous une liste des effets indésirables éventuels classés selon leur probabilité de survenue :

Peu fréquents : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000.

Rares : effets indésirables pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 10.000.

Effets indésirables observés au cours d'essais cliniques précédant l'autorisation de mise sur le marché de Gadovist :

Peu fréquents	Rares
Maux de tête Étourdissements Engourdissement ou fourmillement Troubles du goût Nausées Vasodilatation (dilatation des vaisseaux sanguins) Douleurs au point d'injection Réaction au point d'injection	Troubles de l'odorat Difficultés respiratoires Vomissements Urticaire (éruption cutanée ressemblant à celle d'une piquûre d'orties) Rash cutané Hypotension Réaction d'hypersensibilité

Des sensations transitoires, légères à modérées, de froid, de chaleur ou de douleur au point d'injection ont été observées peu fréquemment pendant ou après l'injection de Gadovist.

Gadovist peut causer des douleurs locales pouvant durer plusieurs minutes si le produit est injecté à côté de la veine.

Autres effets indésirables rapportés après l'autorisation de mise sur le marché de Gadovist :

Rares
Arrêt cardiaque, Tachycardie Perte de conscience, Convulsions Conjonctivite, Œdème palpébral Difficultés respiratoires (bronchospasme, œdème de la gorge), Arrêt respiratoire, Cyanose, Toux, Eternuements Œdème facial, Transpiration excessive, Démangeaisons, Rougeurs Évanouissement, Rougeurs Sensation de chaleur, Sensation générale de malaise Réactions graves d'hypersensibilité (choc anaphylactique)

Comme tous les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des cas rares de **réactions allergiques** (hypersensibilité et anaphylaxie) ont été rapportés, y compris des réactions graves (choc anaphylactique) nécessitant une prise en charge médicale immédiate. Les premiers signes évocateurs d'une réaction grave sont : œdème léger du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge ; toux ; démangeaisons ; écoulement nasal ; éternuements et urticaire (éruption cutanée ressemblant à celle d'une piquûre d'orties).

Veillez prévenir immédiatement le personnel du service d'IRM si vous ressentez l'un de ces signes ou si vous avez des difficultés respiratoires.

Des réactions d'hypersensibilité retardées, survenant quelques heures à plusieurs jours suivant l'administration de Gadovist, ont été observées rarement. Si vous présentez une telle réaction, veuillez le dire à votre médecin ou votre radiologue.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre radiologue.

5. COMMENT CONSERVER GADOVIST

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de stockage.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Gadovist après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient GADOVIST

- La substance active est gadobutrol 604,72 mg correspondant à 1 mmol/ml
- Les autres composants sont calcobutrol sodique, trométamol, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables

1 seringue préremplie de 5.0 ml de solution contient 3,023 mg de gadobutrol.

1 seringue préremplie de 7,5 ml de solution contient 4,535 mg de gadobutrol.

1 seringue préremplie de 10 ml de solution contient 6047 mg de gadobutrol.

1 seringue préremplie de 15 ml de solution contient 9070 mg de gadobutrol.

1 seringue préremplie de 20 ml de solution contient 12094 mg de gadobutrol.

Qu'est ce que GADOVIST et contenu de l'emballage extérieur

Gadovist est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Chaque boîte contient :

1 ou 5 seringue(s) préremplie(s) contenant 5, 7,5, 10 ml de solution injectable (en seringue préremplie de 10 ml)

1 ou 5 seringue(s) préremplie(s) contenant 15 ml de solution injectable (en seringue préremplie de 17 ml)

1 ou 5 seringue(s) préremplie(s) contenant 20 ml de solution injectable

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

[A compléter au niveau national]

Fabricant :

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Allemagne
Téléphone : +49 30 468-1111

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l' l'Espace Economique Européen avec les désignations suivantes :

Allemagne	Gadovist
Autriche	Gadovist
Belgique	Gadovist
Danemark	Gadovist
Espagne	Gadovist
Finlande	Gadovist
France	Gadovist
Grèce	Gadovist
Irlande	Gadovist
Italie	Gadovist
Luxembourg	Gadovist
Norvège	Gadovist
Pays-Bas	Gadovist
Portugal	Gadovist
Royaume-Uni	Gadovist
Suède	Gadovist

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}. [A compléter au niveau national]

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Avant l'injection

Ce médicament est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Elle doit être vérifiée avant utilisation. Gadovist ne doit pas être utilisé en cas de décoloration importante, de présence de particules ou d'emballage défectueux.

- Manipulation

Gadovist doit être préparé extemporanément avant utilisation. Toute solution de produit de contraste restant après un examen doit être jetée.

Toute solution restante non utilisée après un examen doit être jetée conformément aux réglementations nationales en vigueur.

De plus amples renseignements concernant l'utilisation de Gadovist sont donnés à la rubrique 3 de la notice.