

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
AT - Oostenrijk	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wenen Oostenrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
AT - Oostenrijk	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Wenen Oostenrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
BE - België	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) België	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
BE - België	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) België	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
DA - Denemarken	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
DA - Denemarken	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
DE - Duitsland	Schering Deutschland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin Duitsland				
DE - Duitsland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
EL - Griekenland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athene 14122 Griekenland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
EL - Griekenland	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Athene 14122 Griekenland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
ES - Spanje	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid Spanje	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
ES - Spanje	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid Spanje	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Finland				
FI - Finland	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku Finland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
FR - Frankrijk	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex Frankrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
FR - Frankrijk	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex Frankrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
IRE - Ierland	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18 Ierland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
IRE - Ierland	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18 Ierland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
IT - Italië	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI) Italië	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
IT - Italië	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	I-20090 Segrate (MI) Italië				
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) België	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
LU - Luxemburg	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) België	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
NL - Nederland	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp Nederland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
NL - Nederland	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp Nederland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
NO - Noorwegen	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
NO - Noorwegen	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Portugal				
SV - Zweden	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
SV - Zweden	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Duitsland	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik
UK - Verenigd Koninkrijk	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE Verenigd Koninkrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie	Intraveneus gebruik
UK - Verenigd Koninkrijk	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE Verenigd Koninkrijk	Gadovist	1 mmol/ml	Oplossing voor injectie in een voorgevulde injectiespuit	Intraveneus gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GADOBUTROL

1. Inleiding en achtergrond

Gadovist bevat gadobutrol, een ongeladen macrocyclisch gadoliniumcomplex met contrastversterkende eigenschappen, dat wordt gebruikt voor magnetische resonantie beeldvorming (MRI). MRI is een veel gebruikte techniek voor de beoordeling en opsporing van diffuse leveraandoeningen en voor nadere karakterisering van focale leveraandoeningen. Contrastmiddelen op basis van Gd worden dikwijls toegediend voorafgaand aan contrast-versterkt dynamisch MRI-onderzoek van de lever en kan zowel de opsporing als de classificering van focale leverlaesies verbeteren.

Bij nierziekten zijn MRI-technieken steeds belangrijker geworden, in het bijzonder met gebruik van een contrastmiddel waarmee de verschillende toestanden van de renale perfusie kunnen worden vastgesteld. Na intraveneuze bolusinjectie van Gadovist, kan met behulp van MRI belangrijke informatie worden verkregen over hyper- of hypoperfusie van de nier en laesies, voor een beter onderscheid tussen pathologische processen, bepaling van de niermassa en de staging van renale neoplasmen.

Gadovist bestaat uit niet-specifieke, laagmoleculaire, extracellulaire gadoliniumchelaten en wordt aangeboden in een concentratie van 1,0 mmol gadolinium/ml en een osmolaliteit van 1 603 mosmol/kg H₂O bij 37°C. Gadovist was het eerste paramagnetische contrastmiddel waarvan een 1,0 M oplossing werd ontwikkeld, waardoor er bij een hogere dosis een kleiner toedieningsvolume nodig is.

Gadovist 1,0 mmol/ml (INN gadobutrol) werd in januari 2000 in Duitsland, en vervolgens in juni 2000 via de wederzijdse erkenningsprocedure (MRP) in de EU en Noorwegen, goedgekeurd voor **“Contrastversterking bij craniale en spinale magnetische resonantie beeldvorming”** (MRI). In november 2003 volgde een indicatie-uitbreiding met **“Contrast-versterkte magnetische resonantie angiografie”** (CE-MRA).

2. Verwijzingsprocedure

In juni 2005 werd een MRP gestart, met Duitsland als rapporterende lidstaat (RMS), voor een type II-wijziging om de indicatie **“contrast-versterkte MRI van andere lichaamsdelen: lever, nieren”** toe te voegen, alsmede de volgende posologie en wijze van toediening/dosering: **“CE-MRI van andere lichaamsdelen: de aanbevolen dosis voor volwassenen is 0,1 mmol per kilogram lichaamsgewicht (mmol/kg lw). Dit komt overeen met 0,1 ml/kg lw van de 1.0 M oplossing”**.

De MRP werd afgerond op dag 221 van de procedure, op 9 mei 2006, met de goedkeuring van de voorgestelde indicatie en de opname van de resultaten van beeldvormingsonderzoeken van lever en nieren in rubriek 5.1.

Naar aanleiding van de goedkeuring maakte Spanje ernstig bezwaar tegen de bewoordingen van de indicatie. Het was namelijk van mening dat de goedgekeurde indicatie niet overeenkwam met de onderzoekspopulatie van de twee voor deze variatie van Gadovist ingediende spilonderzoeken, noch met de klinische context waarvoor is aangetoond dat Gadovist dezelfde diagnostische nauwkeurigheid biedt als het vergelijkingsmiddel.

Na afronding van de procedure diende het Spaanse Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten een verwijzingsverzoek voor arbitrage in bij het CHMP, overeenkomstig artikel 36, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG.

Na op zijn vergadering van mei 2006 de redenen voor de verwijzing te hebben bestudeerd, heeft het CHMP de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzocht in te gaan op het ernstige bezwaar met betrekking tot de volksgezondheid, en heeft het een vragenlijst opgesteld. De vergunninghouder werd verzocht de volgende vragen te beantwoorden:

- 1) De huidige indicatie komt niet overeen met de onderzoekspopulatie van de twee voor deze variatie van Gadovist ingediende spilstudies, noch met de klinische context waarvoor is aangetoond dat Gadovist dezelfde diagnostische nauwkeurigheid biedt als het vergelijkingsmiddel. Aangezien slechts

die patiënten in de twee spilstudies zijn opgenomen met sterke verdenking op of bewijs voor een focale lever- of nieraandoening, op basis van andere diagnostische tests of histopathologie, moet de goedgekeurde indicatie de onderzoekspopulatie weerspiegelen en niet in het algemeen gelden voor alle patiënten die een contrast-versterkte MRI-scan van de lever of de nieren ondergaan. Bovendien moet de formulering van de indicatie overeenkomen met de klinische context waarvoor is aangetoond dat Gadovist dezelfde diagnostische nauwkeurigheid biedt als het vergelijkingsmiddel, te weten het correct lokaliseren van ten minste één kwaadaardige laesie in lever of nier in een specifieke patiënt, met gebruikmaking van een combinatie van pre- en postcontrast MRI-beelden.

“Contrast-versterkte magnetische resonantie beeldvorming (MRI) bij patiënten met een sterke verdenking op of bewijs voor een focale lever- of nieraandoening, op basis van andere diagnostische tests of histopathologie, om kwaadaardige laesies in lever of nier correct te lokaliseren.”

- 2) De aangevraagde indicatie kan niet worden goedgekeurd voor een pediatrie populatie met een leeftijd van minder dan 18 jaar, aangezien de spijlonderzoeken geen gegevens bevatten over de werkzaamheid en de veiligheid van het gebruik van Gadovist voor contrast-versterkte MRI bij deze populatie. De vergunninghouder moet in rubriek 4.2 de volgende zin opnemen:
“Gadovist wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en/of veiligheid.”
- 3) De vergunninghouder wordt verzocht informatie te verstrekken over het klinisch nut van dit middel voor de verzochte indicatie (direct of indirect), volgens de “Points to Consider on the evaluation of diagnostic agents” (Aandachtspunten voor de beoordeling van diagnostica) (CPMP/EWP/1119/98). Een van de eisen waaraan een diagnosticum moet voldoen om te kunnen worden goedgekeurd is dat een relevant effect kan worden aangetoond op het diagnostische denken in de klinische context waarvoor de test is bedoeld, tenzij het mogelijk is een dergelijk effect indirect of historisch aan te tonen. Accurate diagnostische informatie hoeft op zichzelf niet noodzakelijk nuttig te zijn, dus in de aanvraag voor een vergunning moet aannemelijk worden gemaakt dat de informatie klinisch bruikbaar is door een rechtstreekse evaluatie van dit aspect in de overgelegde klinische proeven, of langs historische weg op basis van gepubliceerd wetenschappelijk bewijs.

3. Discussie

De vergunninghouder heeft zijn antwoord op de vragenlijst van het CHMP ingediend op 29 september 2006. Hierin erkent de vergunninghouder met betrekking tot vraag 1) dat de patiëntenpopulatie van de spijlonderzoeken enige beperkingen heeft ten opzichte van de totale beoogde patiëntenpopulatie voor CE-MRI, maar stelt hij dat deze beperkingen het gevolg zijn van methodologische vereisten om de diagnostische werkzaamheid van Gadovist-versterkte MRI in de spijlonderzoeken op afdoende wijze aan te tonen. Met betrekking tot vraag 2) erkende de vergunninghouder dat Gadovist voor geen enkele van de goedgekeurde indicaties (waaronder de nieuwe indicatie “contrast-versterkte MRI van lever en nieren”) afdoende is onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Na bestudering van het antwoord dat was ingediend door de vergunninghouder en beoordeeld door de rapporteurs, heeft het CHMP op 16 november 2006 ingestemd met een verzoek om nadere informatie, waarin de vergunninghouder wordt gevraagd dieper in te gaan op het punt van het klinisch nut en om te reageren op de voorgestelde bewoordingen voor de indicatie in 4.1 en de dosering in 4.2 van de SPC.

In zijn antwoord ging de vergunninghouder in op het klinisch nut door Gadovist-versterkte MRI te vergelijken met Magnevist-versterkte MRI en benadrukte hij de diagnostische werkzaamheid van Gadovist. De vergunninghouder stemde in met de door het CHMP voorgestelde bewoordingen, namelijk:

Rubriek 4.1 (Indicatie):

“Contrast-versterkte MRI van lever of nieren bij patiënten met een sterke verdenking op of bewijs voor focale laesies, om deze laesies te karakteriseren als goedaardig of kwaadaardig.”

Rubriek 4.2 (Dosering):

“Gadovist wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en/of veiligheid.”

4. Conclusies

Aangezien de vergunninghouder op bevredigende wijze is ingegaan op het klinisch nut en heeft ingestemd met de voorgestelde bewoordingen, is het CHMP van mening dat de overgelegde gegevens de conclusie rechtvaardigen dat, op basis van de klinische spijlonderzoeken waarbij Gadovist-versterkte MRI werd vergeleken met Magnevist-versterkte MRI, de diagnostische werkzaamheid van Gadovist voor het classificeren van focale lever- en nierlaesies als goedaardig of kwaadaardig, evenals de klinische veiligheid van Gadovist, voldoende zijn aangetoond.

De vergunninghouder heeft de rubrieken 4.1 en 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) aangepast in overeenstemming met het verzoek van het CHMP.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het CHMP de verwijzing overeenkomstig artikel 36, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG als gewijzigd heeft bestudeerd voor Gadovist en aanverwante namen zoals beschreven in bijlage I;
- het CHMP heeft geadviseerd dat de volgende aanvullende indicatie kan worden verleend voor Gadovist: ***“Contrast-versterkte MRI van lever en nieren bij patiënten met een sterke verdenking op of bewijs voor focale laesies, om deze laesies te karakteriseren als goedaardig of kwaadaardig.”***

heeft het CHMP de wijziging (indicatie-uitbreiding) geadviseerd van de vergunning voor het in de handel brengen, in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken zoals opgenomen in bijlage III voor Gadovist en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gadovist 1,0 mmol/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

Fysisch-chemische eigenschappen:

Osmolaliteit bij 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscositeit bij 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Contrastversterking bij craniale en spinale kernspinresonantie (MRI).

Contrastversterkte MRI van lever of nieren bij patiënten waarbij een sterk vermoeden bestaat van of bewijs is voor de aanwezigheid van focale laesies teneinde deze laesies te classificeren als benigne dan wel maligne.

Contrastversterking bij MR-angiografie (CE-MRA)

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

- **Algemene informatie**

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

Optimale opaciteit wordt in de regel bij CE-MRA tijdens de arteriële “first pass” waargenomen en bij CNS-indicaties binnen een tijd van ongeveer 15 minuten na injectie met Gadovist (tijd is afhankelijk van type laesie/weefsel). In het algemeen houdt de contrastversterking tot ongeveer 45 minuten na injectie met Gadovist aan.

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

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

- Dosering
- Volwassenen

CNS-indicaties:

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

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

CE-MRI van lever en nieren:

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

CE-MRA:

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

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

- Patienten jonger dan 18 jaar:

Gadovist wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en/of veiligheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gadovist moet niet gebruikt worden bij patiënten met hypokaliëmie, die niet gecorrigeerd is. Bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekte mag Gadovist alleen worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, omdat er tot nu toe maar weinig data beschikbaar zijn.

Speciale zorg is vereist bij toediening van Gadovist aan patiënten

- met een bekend congenitaal lang QT interval, of de aanwezigheid hiervan in de familie
- waarvan bekend is dat zij eerder ritmestoornissen vertoonden na het gebruik van geneesmiddelen die de hartrepolarisatie verlengen
- die al een geneesmiddel gebruiken, waarvan bekend is dat het de hartrepolarisatie verlengt, bijv. een klasse III antiarythmicum (bijv. amiodaron, sotalol).

De mogelijkheid dat Gadovist in een individuele patiënt een 'torsade de pointes' ritmestoornis kan veroorzaken kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

Aangezien de uitscheiding van het contrastmiddel vertraagd wordt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, dienen in dergelijke gevallen de voordelen uiterst nauwkeurig tegen de nadelen te worden afgewogen. In zeer ernstige gevallen is het raadzaam door middel van extracorporale hemodialyse Gadovist uit het lichaam te verwijderen. Voor volledige verwijdering van de stof uit het lichaam moeten ten minste drie dialyses worden uitgevoerd binnen vijf dagen na de injectie.

Tijdens klinisch onderzoek dat bij een beperkt aantal patiënten werd uitgevoerd, is geen gestoorde nierfunctie waargenomen. De gegevens zijn te beperkt om de mogelijkheid van niertoxiciteit of verergering van de nierfunctiestoornis uit te sluiten.

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

Overgevoelighedsreacties zoals gemeld voor andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, zijn eveneens waargenomen na de toediening van Gadovist. Om direct op een noodsituatie te kunnen reageren, dienen geneesmiddelen en instrumentarium (b.v. endotracheale buis en respirator) binnen handbereik te zijn.

Bij patiënten met een neiging tot allergie dient het besluit om Gadovist te gebruiken alleen te worden genomen na een uiterst nauwkeurige afweging van risico's en voordelen. In zeldzame gevallen zijn vertraagde anafylactische reacties (na uren tot dagen) waargenomen.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen bruikbare gegevens over het gebruik van gadobutrol bij zwangere vrouwen. In dierproeven heeft herhaald toedienen van gadobutrol pas bij dosissen die voor het moederdier toxisch waren (8 tot 17 maal de diagnostische dosis) vertraging van de embryonale ontwikkeling en embryoletaliteit veroorzaakt, maar geen teratogeniciteit. Het potentiële risico van een enkelvoudige toediening bij de mens is onbekend.

Gadovist mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

De uitscheiding van Gadovist in de moedermelk is bij de mens nog niet onderzocht.

Kleine hoeveelheden gadobutrol gaan bij dieren in de melk over (minder dan 0,01% van de toegediende dosis). Met het geven van borstvoeding dient tenminste tot 24 uur na de toediening van gadobutrol te worden gestopt.

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

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen "zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)" tot "soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)" voor.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek (onderzoek bij meer dan 2900 patiënten)		Aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gemeld na het in de handel brengen
Systeem/orgaan-klasse	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Hartaandoeningen			Hartstilstand, tachycardie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie,	parosmie	verlies van bewustzijn, convulsie

	Bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek (onderzoek bij meer dan 2900 patiënten)		Aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gemeld na het in de handel brengen
Systeem/orgaan-klasse	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zelden (≥1/10.000 to <1/1.000)
	dysgeusie		
Oogaandoeningen			Conjunctivitis, oedeem in het ooglid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Ademstilstand, bronchospasme, cyanose, orofaryngeale zwelling, hoesten, niezen
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Misselijkheid	Overgeven	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, huiduitslag	oedeem in het gezicht, hyperhidrose, pruritus, erytheem
Bloedvataandoeningen	Vasodilatatie	Hypotensie	Circulatoire collaps, overmatig blozen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Pijn op de plaats van de injectie, reacties op de plaats van de injectie		Het warm hebben, malaise
Immuunsysteem aandoeningen		Anafylactische reactie	Anafylactische shock

Aanvullende veiligheidsinformatie:

Kortdurende, milde tot matige gevoelens van kou, warmte of pijn op de plaats van injectie zijn soms waargenomen bij de veneuze punctie of bij een injectie met contrastmiddel.

Gadovist kan bij paravasculaire injectie weefsel pijn veroorzaken die enige minuten kan aanhouden.

Soms werden overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, huiduitslag, vasodilatatie) gerapporteerd en waren meestal van milde of matige hevigheid. In zeldzame gevallen kunnen anafylactische reacties tot zelfs shock optreden. Vertraagde anafylactische reacties (na uren tot dagen) zijn zelden waargenomen (zie sectie 4.4).

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

4.9 Overdosering

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

In geval van een overdosering kunnen, als gevolg van de potentiële effecten van Gadovist op de hartrepolarisatie, mogelijk hartritmestoornissen voorkomen. Uit voorzorg wordt aanbevolen de cardiovasculaire (incl. ECG) en renale functies goed in de gaten te houden.

In geval van een overdosering kan Gadovist uit het lichaam worden verwijderd door extracorporale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: V08C A09

Paramagnetisch contrastmiddel.

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

Bij de klinische dosering leidt gadobutrol tot verkorting van de relaxatietijd van waterstof-protonen in weefsels. Bij 0,47 T (20 MHz), pH 7 en 40 °C bedraagt het paramagnetisch effect (relaxatie), zoals bepaald door het effect op de spin-lattice-relaxatietijd (T_1) – ongeveer $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ en de spin-spin relaxatietijd (T_2) is ongeveer $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Binnen de range van 0,47 tot 2,0 uur vertoont de relaxatie slechts een lichte afhankelijkheid van de sterkte van het magnetisch veld.

Gadobutrol passeert de intacte bloed-hersenbarrière niet en cumuleert daarom niet in gezond hersenweefsel of in laesies met een intacte bloed-hersenbarrière. Bij hoge lokale weefselconcentraties van gadobutrol geeft het T_2 -effect een vermindering van signaalintensiteit te zien.

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

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

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

Alle resultaten zijn gemiddelde resultaten verkregen in blinded reader studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt gadobutrol snel verdeeld over de extracellulaire ruimte. Binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar.

De farmacokinetiek van gadobutrol is bij de mens dosisafhankelijk. Bij een dosis tot 0,4 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht neemt na een vroege distributiefase de plasmaspiegel af met een mediane eliminatiehalfwaardetijd van 1,83 uur (1,3 tot 2,1 uur), identiek aan de renale uitscheidingsratio. Bij een dosering van 0,1 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht werd 2 minuten na de injectie een gemiddelde van 0,59 mmol gadobutrol/l plasma gemeten en 60 minuten na de injectie 0,3 mmol gadobutrol/l plasma. Binnen twee uur is meer dan 50% en binnen 12 uur meer dan 90% (of 92%) van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden. Bij een dosis van 0,1 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht was een gemiddelde van 100,3 % 2,6 % van de dosis uitgescheiden binnen 72 uur na toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de renale klaring van gadobutrol $1,1 \text{ tot } 1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ en is zodoende vergelijkbaar met de klaring van inuline. Hieruit blijkt dat gadobutrol voornamelijk door glomerulaire filtratie wordt uitgescheiden. Minder dan 0,1 % van de dosis wordt via de feces uitgescheiden. In plasma of urine worden geen metabolieten waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Herhaald toedienen in reproductie-toxicologische studies gaf slechts in dosissen die toxisch zijn voor het moederdier (8 tot 17 maal de diagnostische dosis) aanleiding tot een vertraging van de embryonale ontwikkeling bij ratten en een toegenomen embryoletaliteit bij apen en konijnen. Het is niet bekend of deze effecten ook door een enkelvoudige dosis geïnduceerd kunnen worden.

De cardiovasculaire effecten die bij dieren (honden) werden waargenomen bij doseringsniveaus respectievelijk gelijk aan (0,25 mmol/kg) en hoger dan (1,25 mmol/kg) de maximale klinische doseringsniveaus, waren een dosisafhankelijke, voorbijgaande stijging van de bloeddruk (5% resp. 10% t.o.v. controles met fysiologische zoutoplossing) en van de contractiliteit van het myocardium (5% resp. 16% t.o.v. controles met fysiologische zoutoplossing).

Uit farmacologische studies naar de cardiovasculaire veiligheid en klinische fase-I-studies blijkt het potentieel van Gadovist om kaliumkanalen op het hart te blokkeren en een effect op de hartrepolarisatie, wanneer het wordt toegediend in doseringen 3 tot 8 maal hoger dan de normale dosering. De mogelijkheid dat Gadovist in een individuele patiënt een 'torsade de pointes' ritmestoornis kan veroorzaken kan daarom niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calcobutrolnatrium
Trometamol
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel in de verkoopsverpakking:
3 jaar

Houdbaarheid na het eerst openen van de houder/container:

Elke oplossing voor injectie die niet tijdens één onderzoek wordt verbruikt, moet weggegooid worden. De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 24 uur bij kamertemperatuur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zij zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2-8 °C moeten zijn, tenzij het openen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

Voor het gebruik van de infusiefles met 65 ml geldt het volgende:

na openen van de infusiefles onder aseptische omstandigheden blijft Gadovist ten minste 8 uur stabiel bij kamertemperatuur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren van het steriele product dat is geopend, worden beschreven in rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 injectieflacon (glas type I) met een stop (chlorobutyl-elastomeer) en een dop van zuiver aluminium, gelakt aan binnen- en buitenzijde, met 7,5 ml, 15 ml of 30 ml oplossing voor injectie.

1 infuusfles (glas type II) met een stop (chlorobutyl-elastomeer) en een dop van zuiver aluminium, gelakt aan binnen- en buitenzijde, met 65 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten:

1 en 10 injectieflacons

1 en 10 flessen

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

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

Gadovist dient direct voor het gebruik met de injectiespuit te worden opgezogen uit de ampul. Contrastmiddel dat niet tijdens onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

In aanvulling hierop is het volgende van toepassing op het gebruik van infuusflessen die 65 ml bevatten:

Het contrastmiddel dient alleen te worden toegediend door een auto-injector. De slang van het toestel naar de patiënt (patiëntenslang) dient na elk onderzoek te worden vervangen.

Alle contrastvloeistof die nog in de fles aanwezig is, de verbindingsslangen en alle onderdelen voor eenmalig gebruik van de injector dienen binnen 8 uur te worden weggegooid. Alle aanvullende aanwijzingen van de respectievelijke fabrikant van de apparatuur dienen eveneens strikt te worden opgevolgd.

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: [nationaal te implementeren]

Datum van de eerste hernieuwing van de vergunning: 24/01/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

Fysisch-chemische eigenschappen:

Osmolaliteit bij 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscositeit bij 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Contrastversterking bij craniale en spinale kernspinresonantie (MRI).

Contrastversterkte MRI van lever of nieren bij patiënten waarbij een sterk vermoeden bestaat van of bewijs is voor de aanwezigheid van focale laesies teneinde deze laesies te classificeren als benigne dan wel maligne.

Contrastversterking bij MR-angiografie (CE-MRA)

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

- **Algemene informatie**

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

Optimale opaciteit wordt in de regel bij CE-MRA tijdens de arteriële “first pass” waargenomen en bij CNS-indicaties binnen een tijd van ongeveer 15 minuten na injectie met Gadovist (tijd is afhankelijk van type laesie/weefsel). In het algemeen houdt de contrastversterking tot ongeveer 45 minuten na injectie met Gadovist aan.

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

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

- Dosering
- Volwassenen

CNS-indicaties:

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

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

CE-MRI van lever en nieren:

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

CE-MRA:

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

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

- Patienten jonger dan 18 jaar:

Gadovist wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en/of veiligheid.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gadovist moet niet gebruikt worden bij patiënten met hypokaliëmie, die niet gecorrigeerd is. Bij patiënten met ernstige hart- en vaatziekte mag Gadovist alleen worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, omdat er tot nu toe maar weinig data beschikbaar zijn.

Speciale zorg is vereist bij toediening van Gadovist aan patiënten

- met een bekend congenitaal lang QT interval, of de aanwezigheid hiervan in de familie
- waarvan bekend is dat zij eerder ritmestoornissen vertoonden na het gebruik van geneesmiddelen die de hartrepolarisatie verlengen
- die al een geneesmiddel gebruiken, waarvan bekend is dat het de hartrepolarisatie verlengt, bijv. een klasse III antiarythmicum (bijv. amiodaron, sotalol).

De mogelijkheid dat Gadovist in een individuele patiënt een 'torsade de pointes' ritmestoornis kan veroorzaken kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

Aangezien de uitscheiding van het contrastmiddel vertraagd wordt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, dienen in dergelijke gevallen de voordelen uiterst nauwkeurig tegen de nadelen te worden afgewogen. In zeer ernstige gevallen is het raadzaam door middel van extracorporale hemodialyse Gadovist uit het lichaam te verwijderen. Voor volledige verwijdering van de stof uit het lichaam moeten ten minste drie dialyses worden uitgevoerd binnen vijf dagen na de injectie.

Tijdens klinisch onderzoek dat bij een beperkt aantal patiënten werd uitgevoerd, is geen gestoorde nierfunctie waargenomen. De gegevens zijn te beperkt om de mogelijkheid van niertoxiciteit of verergering van de nierfunctiestoornis uit te sluiten.

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

Overgevoeligheidsreacties zoals gemeld voor andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, zijn eveneens waargenomen na de toediening van Gadovist. Om direct op een noodsituatie te kunnen reageren, dienen geneesmiddelen en instrumentarium (b.v. endotracheale buis en respirator) binnen handbereik te zijn.

Bij patiënten met een neiging tot allergie dient het besluit om Gadovist te gebruiken alleen te worden genomen na een uiterst nauwkeurige afweging van risico's en voordelen. In zeldzame gevallen zijn vertraagde anafylactische reacties (na uren tot dagen) waargenomen.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen bruikbare gegevens over het gebruik van gadobutrol bij zwangere vrouwen. In dierproeven heeft herhaald toedienen van gadobutrol pas bij dosissen die voor het moederdier toxisch waren (8 tot 17 maal de diagnostische dosis) vertraging van de embryonale ontwikkeling en embryofetaliteit veroorzaakt, maar geen teratogeniciteit. Het potentiële risico van een enkelvoudige toediening bij de mens is onbekend.

Gadovist mag niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

De uitscheiding van Gadovist in de moedermelk is bij de mens nog niet onderzocht.

Kleine hoeveelheden gadobutrol gaan bij dieren in de melk over (minder dan 0,01% van de toegediende dosis). Met het geven van borstvoeding dient tenminste tot 24 uur na de toediening van gadobutrol te worden gestopt.

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

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen komen "zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)" tot "soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)" voor.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek (onderzoek bij meer dan 2900 patiënten)		Aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gemeld na het in de handel brengen
Systeem/orgaan-klasse	Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Hartaandoeningen			Hartstilstand, tachycardie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, dysgeusie	parosmie	verlies van bewustzijn, convulsie

	Bijwerkingen uit gegevens van klinisch onderzoek (onderzoek bij meer dan 2900 patiënten)		Aanvullende bijwerkingen die spontaan zijn gemeld na het in de handel brengen
Systeem/orgaan-klasse	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Zelden (≥1/10.000 to <1/1.000)
Oogaandoeningen			Conjunctivitis, oedeem in het ooglid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Ademstilstand, bronchospasme, cyanose, orofaryngeale zwelling, hoesten, niezen
Maagdarmsstelsel aandoeningen	Misselijkheid	Overgeven	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Urticaria, huiduitslag	oedeem in het gezicht, hyperhidrose, pruritus, erytheem
Bloedvataandoeningen	Vasodilatatie	Hypotensie	Circulatoire collaps, overmatig blozen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Pijn op de plaats van de injectie, reacties op de plaats van de injectie		Het warm hebben, malaise
Immuunsysteem aandoeningen		Anafylactische reactie	Anafylactische shock

Aanvullende veiligheidsinformatie:

Kortdurende, milde tot matige gevoelens van kou, warmte of pijn op de plaats van injectie zijn soms waargenomen bij de veneuze punctie of bij een injectie met contrastmiddel.

Gadovist kan bij paravasculaire injectie weefselpijn veroorzaken die enige minuten kan aanhouden.

Soms werden overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, huiduitslag, vasodilatatie) gerapporteerd en waren meestal van milde of matige hevigheid. In zeldzame gevallen kunnen anafylactische reacties tot zelfs shock optreden. Vertraagde anafylactische reacties (na uren tot dagen) zijn zelden waargenomen (zie sectie 4.4).

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

4.9 Overdosering

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

In geval van een overdosering kunnen, als gevolg van de potentiële effecten van Gadovist op de hartrepolarisatie, mogelijk hartritmestoornissen voorkomen. Uit voorzorg wordt aanbevolen de cardiovasculaire (incl. ECG) en renale functies goed in de gaten te houden.

In geval van een overdosering kan Gadovist uit het lichaam worden verwijderd door extracorporale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: V08C A09

Paramagnetisch contrastmiddel.

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

Bij de klinische dosering leidt gadobutrol tot verkorting van de relaxatietijd van waterstof-protonen in weefsels. Bij 0,47 T (20 MHz), pH 7 en 40 °C bedraagt het paramagnetisch effect (relaxatie), zoals bepaald door het effect op de spin-lattice-relaxatietijd (T_1) – ongeveer $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$ en de spin-spin relaxatietijd (T_2) is ongeveer $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ sec}^{-1}$. Binnen de range van 0,47 tot 2,0 uur vertoont de relaxatie slechts een lichte afhankelijkheid van de sterkte van het magnetisch veld.

Gadobutrol passeert de intacte bloed-hersenbarrière niet en cumuleert daarom niet in gezond hersenweefsel of in laesies met een intacte bloed-hersenbarrière. Bij hoge lokale weefselconcentraties van gadobutrol geeft het T_2 -effect een vermindering van signaalintensiteit te zien.

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

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

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

Alle resultaten zijn gemiddelde resultaten verkregen in blinded reader studies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening wordt gadobutrol snel verdeeld over de extracellulaire ruimte. Binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar.

De farmacokinetiek van gadobutrol is bij de mens dosisafhankelijk. Bij een dosis tot 0,4 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht neemt na een vroege distributiefase de plasmaspiegel af met een mediane eliminatiehalfwaardetijd van 1,83 uur (1,3 tot 2,1 uur), identiek aan de renale uitscheidingsratio. Bij een dosering van 0,1 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht werd 2 minuten na de injectie een gemiddelde van 0,59 mmol gadobutrol/l plasma gemeten en 60 minuten na de injectie 0,3 mmol gadobutrol/l plasma. Binnen twee uur is meer dan 50% en binnen 12 uur meer dan 90% (of 92%) van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden. Bij een dosis van 0,1 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht was een gemiddelde van 100,3 % 2,6 % van de dosis uitgescheiden binnen 72 uur na toediening. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de renale klaring van gadobutrol $1,1 \text{ tot } 1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ en is zodoende vergelijkbaar met de klaring van inuline. Hieruit blijkt dat gadobutrol voornamelijk door glomerulaire filtratie wordt uitgescheiden. Minder dan 0,1 % van de dosis wordt via de feces uitgescheiden. In plasma of urine worden geen metabolieten waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Herhaald toedienen in reproductie-toxicologische studies gaf slechts in dosissen die toxisch zijn voor het moederdier (8 tot 17 maal de diagnostische dosis) aanleiding tot een vertraging van de embryonale ontwikkeling bij ratten en een toegenomen embryoletaliteit bij apen en konijnen. Het is niet bekend of deze effecten ook door een enkelvoudige dosis geïnduceerd kunnen worden.

De cardiovasculaire effecten die bij dieren (honden) werden waargenomen bij doseringsniveaus respectievelijk gelijk aan (0,25 mmol/kg) en hoger dan (1,25 mmol/kg) de maximale klinische doseringsniveaus, waren een dosisafhankelijke, voorbijgaande stijging van de bloeddruk (5% resp. 10% t.o.v. controles met fysiologische zoutoplossing) en van de contractiliteit van het myocardium (5% resp. 16% t.o.v. controles met fysiologische zoutoplossing).

Uit farmacologische studies naar de cardiovasculaire veiligheid en klinische fase-I-studies blijkt het potentieel van Gadovist om kaliumkanalen op het hart te blokkeren en een effect op de hartrepolarisatie, wanneer het wordt toegediend in doseringen 3 tot 8 maal hoger dan de normale dosering. De mogelijkheid dat Gadovist in een individuele patiënt een 'torsade de pointes' ritmestoornis kan veroorzaken kan daarom niet worden uitgesloten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calcobutrolnatrium
Trometamol
Zoutzuur
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het geneesmiddel in de verkoopsverpakking:
3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgsmaatregelen voor het bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

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

Verpakkingsgrootten: 1 en 5 voorgevulde spuiten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

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

Gadovist mag niet eerder dan direct voor gebruik worden bereid. Gadovist dat niet tijdens een onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: [nationaal te implementeren]

Datum van de eerste hernieuwing van de vergunning: 24/01/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos / Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gadovist 1,0 mmol/ml oplossing voor injectie
Gadobutrol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml bevat 604,72 mg gadobutrol (equivalent aan 1,0 mmol gadobutrol; bevat 157,25 mg gadolinium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Calcobutrolnatrium, trometamol, zoutzuur, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

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. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden. .

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM/JJJJ)

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

Na openen direct binnen 24 uur gebruiken (bewaard bij 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Na openen direct binnen 24 uur (bewaard bij 2 – 8 °C) of binnen 8 uur (bewaard bij kamertemperatuur) gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Doos / Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml bevat 604,72 mg gadobutrol (equivalent aan 1,0 mmol gadobutrol; bevat 157,25 mg gadolinium).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Calcobutrolnatrium, trometamol, zoutzuur, water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik
Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM/JJJJ)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon van 7,5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Gadovist 1,0 mmol/ml oplossing voor injectie
Gadobutrol
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM/JJJJ)
Na openen direct binnen 24 uur gebruiken (bewaard bij 2 – 8 °C).

4. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

7,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Voorgevulde spuit (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Gadovist 1,0 mmol/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Gadobutrol
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor het gebruik de bijsluiters lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP (MM/JJJJ)

4. PARTIJNUMMER

Partij {nummer}

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Gadovist 1,0 mmol/ml, oplossing voor injectie

Gadobutrol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of de persoon die u Gadovist heeft gegeven (de radioloog) of een medewerker van het ziekenhuis of MRI-centrum.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of radioloog.

In deze bijsluiter:

1. Wat is GADOVIST en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u GADOVIST gebruikt
3. Hoe wordt GADOVIST gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u GADOVIST
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GADOVIST EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Gadovist is een contrastmiddel voor MRI (beeldvorming d.m.v. magnetische resonantie) van de hersenen, wervelkolom, vaten, lever en nieren.

MRI is een methode om beelden te vormen voor medische diagnostische doeleinden, waarbij gebruik wordt gemaakt van het gedrag van watermoleculen in normale en afwijkende weefsels. Dit wordt gedaan met behulp van een complex systeem van magneten en radiogolven. De activiteiten worden met behulp van computers geregistreerd en omgezet in beelden.

Gadovist wordt geleverd als oplossing voor intraveneuze injectie. Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U GADOVIST GEBRUIKT

Gebruik GADOVIST niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor gadobutrol of voor één van de andere bestanddelen van Gadovist (zie "Wat bevat Gadovist").

Wees extra voorzichtig met GADOVIST

- als u een allergie hebt (bijvoorbeeld hooikoorts, netelroos) of astma, of hier in het verleden last van gehad hebt
- als u eerder een reactie hebt gehad op contrastmiddelen
- als uw nieren niet goed werken
- als u een ernstige aandoening van hart- en bloedvaten hebt
- als u een lage kaliumspiegel hebt
- als u of iemand anders in uw familie ooit hartritmestoornissen hebt gehad (lang QT-syndroom, LQTS)
- als u veranderingen in het ritme of de snelheid van uw hartslag hebt gehad na het innemen van geneesmiddelen
- als u last hebt van hersenaandoeningen die gepaard gaan met epileptische aanvallen of van andere aandoeningen van het zenuwstelsel

Indien een van deze situaties op u van toepassing is, vertel dat dan aan uw arts voordat u Gadovist krijgt. Uw arts zal beslissen of het beoogde onderzoek mogelijk is of niet.

- Er kunnen na gebruik van Gadovist allergische reacties optreden. Ernstige reacties zijn mogelijk. Vertraagde reacties zijn waargenomen (na enkele uren of dagen) (zie rubriek 4: "Mogelijke bijwerkingen").
- Vertel het uw arts als u een pacemaker of andere implantaten of klemmen in uw lichaam hebt die ijzer bevatten.

Als u jonger bent dan 18 jaar, wordt het gebruik van Gadovist niet aangeraden.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Hieronder vallen in het bijzonder geneesmiddelen die het ritme of de snelheid van uw hartslag beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u zwanger bent of zou kunnen zijn, omdat Gadovist niet mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te gaan doen. Na toediening van Gadovist mag u ten minste 24 uur geen borstvoeding geven.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van GADOVIST

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

3. HOE WORDT GADOVIST GEBRUIKT

Gadovist wordt door een arts door een dunne naald ingespoten in een ader. Gadovist wordt vlak voor uw MRI-onderzoek toegediend.

Na de injectie blijft u ten minste 30 minuten onder observatie.

De feitelijke dosis Gadovist die voor u de juiste dosis is, hangt af van uw lichaamsgewicht en van het gebied dat onderzocht wordt:

Meestal is een enkele injectie van 0,1 milliliter Gadovist per kilo lichaamsgewicht voldoende (d.w.z. dat de dosis voor iemand van 70 kg 7 milliliter zou zijn). Maximaal mag 0,3 milliliter Gadovist per kg lichaamsgewicht worden toegediend.

Meer informatie over het toedienen en hanteren van Gadovist vindt u aan het eind van deze bijsluiter.

Wat u moet doen als u meer van GADOVIST heeft gebruikt dan u zou mogen

Het is onwaarschijnlijk dat u een overdosis ontvangt. Als dit toch gebeurt, zal uw arts eventuele symptomen die daarop volgen, behandelen. In sommige gevallen zal uw arts controleren of uw hart en uw nieren goed werken.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Gadovist bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Hieronder volgt een opsomming van mogelijke bijwerkingen, gesorteerd volgens de kans dat ze optreden. Daarvoor is de volgende indeling gebruikt:

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ patiënten zullen waarschijnlijk deze bijwerkingen krijgen.

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ patiënten zullen waarschijnlijk deze bijwerkingen krijgen.

Bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken voordat Gadovist werd toegelaten:

Soms	Zelden
Hoofdpijn	Allergische reactie
Duizeligheid	Reukstoornissen
Smaakstoornissen	Lage bloeddruk
Verdoofd en prikkelend gevoel	Ademhalingsmoeilijkheden
Bloedvatverwijding	Braken
Misselijkheid	Netelroos
Pijn op de plaats van de injectie	Huiduitslag
Reacties op de plaats van de injectie	

Een kortdurend, mild tot matig gevoel van kou, warmte of pijn op de plaats van de injectie is soms tijdens of na de injectie met Gadovist waargenomen.

Gadovist kan plaatselijk pijn veroorzaken die een aantal minuten kan duren als het naast de ader wordt ingespoten.

Overige bijwerkingen die na de toelating van Gadovist zijn gemeld:

Zelden
Ernstige allergische reacties (anafylactische shock)
Bewustzijnsverlies, stuipen
Bindvliesontsteking, zwelling (oedeem) van het ooglid
Hartstilstand, snelle hartslag
Flauwvallen, opvliegers
Ademhalingsproblemen (bronchospasme, zwelling van de keel), ademstilstand, blauwe lippen, hoesten, niezen
Zwellen (oedeem) van het gezicht, overmatig zweten, jeuk, rode huid
Gevoel van warmte, algemeen onbehaaglijk gevoel

Net als bij andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, kunnen **allergische reacties** (overgevoeligheid en anafylaxie) optreden, waaronder ernstige reacties (shock) die mogelijk onmiddellijk medisch behandeld moeten worden. Een lichte opzwellen van het gezicht, de lippen, tong of keel, hoesten, jeuk, loopneus, niezen en netelroos kunnen de eerste tekenen zijn dat er een ernstige reactie plaatsvindt.

Als u een of meer van deze tekenen ondervindt, of ademhalingsmoeilijkheden heeft, vertel dat dan direct aan het personeel van de MRI-afdeling.

Vertraagde allergische reacties, die uren tot een aantal dagen na toediening van Gadovist optreden, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Vertel het uw arts of radioloog als dit bij u gebeurt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of radioloog.

5. HOE BEWAART U GADOVIST

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen. .

Gebruik Gadovist niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat GADOVIST

- Het werkzame bestanddeel is gadobutrol 604,72 mg; dit komt overeen met een concentratie van 1 mmol/ml
- De andere bestanddelen zijn calcobutrolnatrium, trometamol, zoutzuur en water voor injecties

1 injectieflacon met 7,5 ml oplossing bevat 4535 mg gadobutrol.

1 injectieflacon met 15 ml oplossing bevat 9070 mg gadobutrol.

1 injectieflacon met 30 ml oplossing bevat 18141 mg gadobutrol.

1 injectiefles met 65 ml oplossing bevat 39307 mg gadobutrol.

Hoe ziet GADOVIST er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Gadovist is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De inhoud van de verpakkingen is:

1 of 10 injectieflacons met 7,5, 15 of 30 ml oplossing voor injectie

1 of 10 infusieflessen met 65 ml oplossing voor injectie (in infusieflessen van 100 ml)

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

[nationaal te implementeren]

Fabrikant:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlijn, Duitsland
Telefoon: +49 30 468-1111

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk	Gadovist
België	Gadovist

Denemarken	Gadovist
Finland	Gadovist
Frankrijk	Gadovist
Duitsland	Gadovist
Griekenland	Gadovist
Ierland	Gadovist
Italië	Gadovist
Luxemburg	Gadovist
Nederland	Gadovist
Noorwegen	Gadovist
Portugal	Gadovist
Spanje	Gadovist
Zweden	Gadovist
Verenigd Koninkrijk	Gadovist

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ} [nationaal te implementeren]

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- **Vóór het injecteren**

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. Het moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

Gadovist mag niet worden gebruikt in geval van sterke ontkleuring, het voorkomen van vaste deeltjes in de oplossing of een kapotte houder.

- **Hantering**

Injectieflacons

Gadovist mag niet eerder dan direct voor gebruik uit de injectieflacon in de spuit worden getrokken.

Contrastmiddel dat niet bij een onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

Houders met groot volume

Het volgende geldt bovendien voor gebruik van de infusiefles met 65 ml:

Het contrastmiddel moet worden toegediend met behulp van een automatisch injecteerapparaat. De slang van het injecteerapparaat naar de patiënt (patiëntlijn) moet na elk onderzoek worden vervangen.

Alle contrastmiddeloplossing die in de fles, de verbindingsslagen en alle wegwerponderdelen van het injecteersysteem achterblijft, moet binnen 8 uur worden weggegooid. Alle aanvullende aanwijzingen van de fabrikanten van de apparatuur dienen ook nauwgezet te worden opgevolgd.

Alle oplossing die niet in een onderzoek wordt gebruikt, dient te worden afgevoerd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

Meer informatie over het gebruik van Gadovist wordt gegeven in rubriek 3 van deze bijsluiter.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

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

Gadobutrol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of de persoon die u Gadovist heeft gegeven (de radioloog) of een medewerker van het ziekenhuis of MRI-centrum.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of radioloog.

In deze bijsluiter:

1. Wat is GADOVIST en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u GADOVIST gebruikt
3. Hoe wordt GADOVIST gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u GADOVIST
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS GADOVIST EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Gadovist is een contrastmiddel voor MRI (beeldvorming d.m.v. magnetische resonantie) van de hersenen, wervelkolom, vaten, lever en nieren.

MRI is een methode om beelden te vormen voor medische diagnostische doeleinden, waarbij gebruik wordt gemaakt van het gedrag van watermoleculen in normale en afwijkende weefsels. Dit wordt gedaan met behulp van een complex systeem van magneten en radiogolven. De activiteiten worden met behulp van computers geregistreerd en omgezet in beelden.

Gadovist wordt geleverd als oplossing voor intraveneuze injectie. Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U GADOVIST GEBRUIKT

Gebruik GADOVIST niet

- Als u allergisch (overgevoelig) bent voor gadobutrol of voor één van de andere bestanddelen van Gadovist (zie "Wat bevat Gadovist").

Wees extra voorzichtig met GADOVIST

- als u een allergie hebt (bijvoorbeeld hooikoorts, netelroos) of astma, of hier in het verleden last van gehad hebt
- als u eerder een reactie hebt gehad op contrastmiddelen
- als uw nieren niet goed werken
- als u een ernstige aandoening van hart- en bloedvaten hebt
- als u een lage kaliumspiegel hebt
- als u of iemand anders in uw familie ooit hartritmestoornissen hebt gehad (lang QT-syndroom, LQTS)
- als u veranderingen in het ritme of de snelheid van uw hartslag hebt gehad na het innemen van geneesmiddelen
- als u last hebt van hersenaandoeningen die gepaard gaan met epileptische aanvallen of van andere aandoeningen van het zenuwstelsel

Indien een van deze situaties op u van toepassing is, vertel dat dan aan uw arts voordat u Gadovist krijgt. Uw arts zal beslissen of het beoogde onderzoek mogelijk is of niet.

- Er kunnen na gebruik van Gadovist allergische reacties optreden. Ernstige reacties zijn mogelijk. Vertraagde reacties zijn waargenomen (na enkele uren of dagen) (zie rubriek 4: "Mogelijke bijwerkingen").
- Vertel het uw arts als u een pacemaker of andere implantaten of klemmen in uw lichaam hebt die ijzer bevatten.

Als u jonger bent dan 18 jaar, wordt gebruik van Gadovist niet aangeraden.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen. Hieronder vallen in het bijzonder geneesmiddelen die het ritme of de snelheid van uw hartslag beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Vertel het uw arts als u zwanger bent of zou kunnen zijn, omdat Gadovist niet mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk wordt geacht.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te gaan doen. Na toediening van Gadovist mag u ten minste 24 uur geen borstvoeding geven.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van GADOVIST

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

3. HOE WORDT GADOVIST GEBRUIKT

Gadovist wordt door een arts door een dunne naald ingespoten in een ader. Gadovist wordt vlak voor uw MRI-onderzoek toegediend.

Na de injectie blijft u ten minste 30 minuten onder observatie.

De feitelijke dosis Gadovist die voor u de juiste dosis is, hangt af van uw lichaamsgewicht en van het gebied dat onderzocht wordt:

Meestal is een enkele injectie van 0,1 milliliter Gadovist per kilo lichaamsgewicht voldoende (d.w.z. dat de dosis voor iemand van 70 kg 7 milliliter zou zijn). Maximaal mag 0,3 milliliter Gadovist per kg lichaamsgewicht worden toegediend.

Meer informatie over het toedienen en hanteren van Gadovist vindt u aan het eind van deze bijsluiter.

Wat u moet doen als u meer van GADOVIST heeft gebruikt dan u zou mogen

Het is onwaarschijnlijk dat u een overdosis ontvangt. Als dit toch gebeurt, zal uw arts eventuele symptomen die daarop volgen, behandelen. In sommige gevallen zal uw arts controleren of uw hart en uw nieren goed werken.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Gadovist bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Hieronder volgt een opsomming van mogelijke bijwerkingen, gesorteerd volgens de kans dat ze optreden. Daarvoor is de volgende indeling gebruikt:

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$ patiënten zullen waarschijnlijk deze bijwerkingen krijgen.

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$ patiënten zullen waarschijnlijk deze bijwerkingen krijgen.

Bijwerkingen die zijn waargenomen in klinische onderzoeken voordat Gadovist werd toegelaten:

Soms	Zelden
Hoofdpijn	Allergische reactie
Duizeligheid	Reukstoornissen
Smaakstoornissen	Lage bloeddruk
Verdoofd en prikkelend gevoel	Ademhalingsmoeilijkheden
Bloedvatverwijding	Braken
Misselijkheid	Netelroos
Pijn op de plaats van de injectie	Huiduitslag
Reacties op de plaats van de injectie	

Een kortdurend, mild tot matig gevoel van kou, warmte of pijn op de plaats van de injectie is soms tijdens of na de injectie met Gadovist waargenomen.

Gadovist kan plaatselijk pijn veroorzaken die een aantal minuten kan duren als het naast de ader wordt ingespoten.

Overige bijwerkingen die na de toelating van Gadovist zijn gemeld:

Zelden
Ernstige allergische reacties (anafylactische shock)
Bewustzijnsverlies, stuipen
Bindvliesontsteking, zwelling (oedeem) van het ooglid
Hartstilstand, snelle hartslag
Flauwvallen, opvliegers
Ademhalingsproblemen (bronchospasme, zwelling van de keel), ademstilstand, blauwe lippen, hoesten, niezen
Zwellen (oedeem) van het gezicht, overmatig zweten, jeuk, rode huid
Gevoel van warmte, algemeen onbehaaglijk gevoel

Net als bij andere contrastmiddelen die gadolinium bevatten, kunnen **allergische reacties** (overgevoeligheid en anafylaxie) optreden, waaronder ernstige reacties (shock) die mogelijk onmiddellijk medisch behandeld moeten worden. Een lichte opzwellen van het gezicht, de lippen, tong of keel, hoesten, jeuk, loopneus, niezen en netelroos kunnen de eerste tekenen zijn dat er een ernstige reactie plaatsvindt.

Als u een of meer van deze tekenen ondervindt, of ademhalingsmoeilijkheden heeft, vertel dat dan direct aan het personeel van de MRI-afdeling.

Vertraagde allergische reacties, die uren tot een aantal dagen na toediening van Gadovist optreden, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Vertel het uw arts of radioloog als dit bij u gebeurt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of radioloog.

5. HOE BEWAART U GADOVIST

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en zicht van kinderen.

Gebruik Gadovist niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat GADOVIST

- Het werkzame bestanddeel is gadobutrol 604,72 mg; dit komt overeen met een concentratie van 1 mmol/ml
- De andere bestanddelen zijn calcobutrolnatrium, trometamol, zoutzuur en water voor injecties

1 voorgevulde spuit met 5,0 ml oplossing bevat 3023 mg gadobutrol.
1 voorgevulde spuit met 7,5 ml oplossing bevat 4535 mg gadobutrol.
1 voorgevulde spuit met 10 ml oplossing bevat 6047 mg gadobutrol.
1 voorgevulde spuit met 15 ml oplossing bevat 9070 mg gadobutrol.
1 voorgevulde spuit met 20 ml oplossing bevat 12094 mg gadobutrol.

Hoe ziet GADOVIST er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Gadovist is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. De inhoud van de verpakkingen is:

1 of 5 voorgevulde spuiten met 5, 7,5, 10 ml oplossing voor injectie (in voorgevulde spuit van 10 ml)
1 of 5 voorgevulde spuiten met 15 ml oplossing voor injectie (in voorgevulde spuit van 17 ml)
1 of 5 voorgevulde spuiten met 20 ml oplossing voor injectie

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen::

[nationaal te implementeren]

Fabrikant:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D -13342 Berlijn, Duitsland
Telefoon: +49 30 468-1111

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk	Gadovist
België	Gadovist
Denemarken	Gadovist
Finland	Gadovist
Frankrijk	Gadovist
Duitsland	Gadovist
Griekenland	Gadovist
Ierland	Gadovist
Italië	Gadovist
Luxemburg	Gadovist
Nederland	Gadovist
Noorwegen	Gadovist
Portugal	Gadovist
Spanje	Gadovist
Zweden	Gadovist
Verenigd Koninkrijk	Gadovist

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- **Vóór het injecteren**

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. Het moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

Gadovist mag niet worden gebruikt in geval van sterke ontkleuring, het voorkomen van vaste deeltjes in de oplossing of een kapotte houder.

- **Hantering**

Gadovist mag niet eerder dan direct voor gebruik worden bereid. Gadovist dat niet bij een onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.

Alle oplossing die niet in een onderzoek wordt gebruikt, dient te worden afgevoerd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

Meer informatie over het gebruik van Gadovist wordt gegeven in rubriek 3 van deze bijsluiter.