

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Gadovist 1,0 mmol/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 604,72 mg gadobutrol (overeenkomend met 1,0 mmol gadobutrol met hierin 157,25 mg gadolinium).

1 flacon met 2 ml bevat 1209,44 mg gadobutrol  
1 flacon met 7,5 ml bevat 4535,4 mg gadobutrol  
1 flacon met 15 ml bevat 9070,8 mg gadobutrol  
1 flacon met 30 ml bevat 18141,6 mg gadobutrol

1 fles met 65 ml bevat 39306,8 mg gadobutrol

Hulpstof met bekend effect: 1 ml bevat 0,00056 mmol (overeenkomend met 0,013 mg) natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie  
Heldere, kleurloze tot lichtgele vloeistof

Fysisch-chemische eigenschappen:  
Osmolaliteit bij 37 °C: 1603 mOsm/kg H<sub>2</sub>O  
Viscositeit bij 37 °C: 4,96 mPa·s

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik. Gadovist is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen van alle leeftijden (inclusief a terme neonaten) voor:

- 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).

Gadovist kan ook gebruikt worden voor MR Imaging van pathologische afwijkingen van het gehele lichaam. Het faciliteert de visualisatie van abnormale structuren of laesies en helpt onderscheid te maken tussen gezond en pathologisch weefsel.

Gadovist mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor intraveneuze toediening.

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

Optimale signaalversterking 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).

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 ten minste een half uur onder observatie blijven omdat de ervaring leert dat het merendeel van de ongewenste effecten zich in die periode voordoet (zie rubriek 4.4).

Instructies voor gebruik:

Dit product is slechts bestemd voor éénmalig gebruik.

Dit geneesmiddel moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd.

Gadovist mag niet worden gebruikt als de oplossing ernstig is verkleurd, deeltjes bevat, of als de flacon is beschadigd. Al het contrastmedium dat niet tijdens het onderzoek is gebruikt, moet worden weggegooid.

Gadovist moet direct voor gebruik vanuit de flacon in de injectiespuit worden opgetrokken. De rubberen stop mag nooit meer dan één keer aangeprikt worden.

Als dit geneesmiddel wordt toegediend met behulp van een automatisch injectiesysteem moet de geschiktheid daarvan zijn aangetoond door de fabrikant van het betreffende apparaat. Alle aanvullende instructies van de fabrikant van het injectiesysteem moeten strikt worden opgevolgd.

### Dosering

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

#### *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 ml/kg lichaamsgewicht binnen 30 minuten na toediening van de eerste injectie worden gegeven.

Een dosis van 0,075 mmol gadobutrol per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 0,075 ml Gadovist per kg lichaamsgewicht) kan minimaal worden toegediend voor beeldvorming van het CNS (zie rubriek 5.1).

#### MRI voor het gehele lichaam (behalve MRA)

In het algemeen is de toediening van 0,1 ml Gadovist per kg lichaamsgewicht voldoende om de klinische vraag te beantwoorden.

#### 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).

#### *Speciale populaties*

##### **Nierfunctiestoornis**

Gadovist mag bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien het nodig is Gadovist te gebruiken dient de dosis niet groter te zijn dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toediening dient Gadovist niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

##### **Pediatrie patiënten**

Bij kinderen van alle leeftijden (inclusief a terme neonaten) is de aanbevolen dosis 0,1 mmol gadobutrol per kg lichaamsgewicht (gelijk aan 0,1 ml Gadovist per kg lichaamsgewicht) voor alle indicaties (zie rubriek 4.1).

##### **Neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud**

Bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud dient Gadovist alleen te worden gebruikt na zorgvuldige overweging in een dosis van niet meer dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht, omdat de nieren van deze patiënten nog niet volgroeid zijn. Er mag niet meer dan één dosis tijdens een scan worden gebruikt. Vanwege het gebrek aan informatie over herhaalde toediening, mogen Gadovist injecties niet worden herhaald, tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

##### **Ouderen (van 65 jaar en ouder)**

Een aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

### Overgevoelighedsreacties

Zoals andere intraveneuze contrastmiddelen kan Gadovist worden geassocieerd met anafylactische/overgevoeligheds- of andere idiosyncratische reacties, die worden gekenmerkt door cardiovasculaire, respiratoire of cutane manifestaties en die in ernst kunnen variëren tot ernstige reacties, met inbegrip van shock. In het algemeen zijn patiënten met cardiovasculaire aandoeningen gevoeliger voor ernstige of zelfs fatale afloop van ernstige overgevoelighedsreacties.

Het risico op overgevoelighedsreacties kan hoger zijn bij patiënten met:

- eerdere reactie op contrastmiddelen
- voorgeschiedenis van astma bronchiale
- voorgeschiedenis van allergische aandoeningen.

Bij patiënten met aanleg voor allergie moet het besluit om Gadovist te gebruiken worden gemaakt na een bijzonder zorgvuldige inschatting van de risico's en voordelen.

Observatie van de patiënt na de procedure wordt aanbevolen aangezien de meeste van deze reacties optreden binnen een half uur na toediening.

Het is noodzakelijk om medicatie voor de behandeling van overgevoelighedsreacties voorhanden te hebben en om goed voorbereid te zijn om noodmaatregelen te kunnen treffen (zie rubriek 4.2).

Vertraagde reacties (uren tot enkele dagen na toediening) zijn zelden waargenomen (zie rubriek 4.8).

### Nierfunctiestoornis

**Het wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van Gadovist te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.**

Er zijn gevallen gemeld van nefrogene systemische fibrose (NSF) die in verband zijn gebracht met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met een ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten.

Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij Gadovist, dient het bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na de toediening van Gadovist kan zinvol zijn om Gadovist uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat de inzet van hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, rechtvaardigt.

### Neonaten en zuigelingen

Bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud dient Gadovist alleen te worden gebruikt na zorgvuldige overweging, omdat de nieren van deze patiënten nog niet volgroeid zijn.

### Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadobutrol verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

### Convulsies

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

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (gebaseerd op de gemiddelde hoeveelheid die gegeven wordt aan een persoon van 70 kg) en is dus praktisch 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gadobutrol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoeken is reproductietoxiciteit gebleken bij herhaalde toediening van hoge doses (zie rubriek 5.3). Gadovist dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij de klinische situatie van de vrouw het gebruik van gadobutrol vereist.

#### Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het doorgaan met het geven van borstvoeding of het onderbreken ervan gedurende een periode van 24 uur na toediening van Gadovist, dient te worden bepaald door de arts en de voedende moeder.

#### Vruchtbaarheid

Onderzoek bij dieren wijst niet op een afname van de vruchtbaarheid.

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

Niet van toepassing.

### **4.8 Bijwerkingen**

Het totale veiligheidsprofiel van Gadovist is gebaseerd op gegevens van meer dan 6300 patiënten uit klinische studies en van post-marketing surveillance.

De vaakst waargenomen bijwerkingen ( $\geq 0,5\%$ ) bij patiënten die Gadovist kregen toegediend, zijn hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid.

De meest ernstige geneesmiddelbijwerkingen bij patiënten die Gadovist kregen toegediend, zijn hartstilstand en ernstige anafylactische reacties (waaronder ademhalingsstilstand en anafylactische shock).

Vertraagde anafylactische reacties (uren tot verscheidene dagen later) zijn zelden waargenomen (zie rubriek 4.4).

De meeste bijwerkingen waren mild tot matig qua intensiteit.

De geneesmiddelbijwerkingen waargenomen met Gadovist worden in de tabel hieronder weergegeven. Zij worden gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen (MedDRA). De meest geschikte MedDRA term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking en zijn synoniemen en verwante aandoeningen is gebruikt.

Geneesmiddelbijwerkingen uit klinische studies worden gerangschikt volgens hun frequenties. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ). De geneesmiddelbijwerkingen die alleen zijn geïdentificeerd tijdens post-marketing surveillance en waarvoor geen frequentie kon worden bepaald, zijn gecatalogiseerd onder 'Niet bekend'.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Geneesmiddelbijwerkingen gemeld in klinische studies of gedurende post-marketing surveillance bij patiënten behandeld met Gadovist**

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid/ anafylactische reactie* <sup>#</sup> (bijv. anafylactische shock <sup>§*</sup> , hypovolemische shock <sup>§*</sup> , ademstilstand <sup>§*</sup> , longoedeem <sup>§*</sup> , bronchospasme <sup>§</sup> , cyanose <sup>§</sup> , oropharyngeale zwellings <sup>§*</sup> , laryngeaal oedeem <sup>§</sup> , hypotensie*, verhoogde bloeddruk <sup>§</sup> , pijn op de borst <sup>§</sup> , urticaria, oedeem in het gezicht, angio- oedeem <sup>§</sup> , conjunctivitis <sup>§</sup> , oedeem in een ooglid, overmatig blozen, hyperhidrose <sup>§</sup> , hoesten <sup>§</sup> , niezen <sup>§</sup> , 'brandend' gevoel <sup>§</sup> , bleekheid <sup>§</sup> )		
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid, Dysgeusie, Paresthesie	Verlies van bewustzijn*, Convulsie, Parosmie	
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie, Hartkloppingen	Hartstilstand*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</b>		Dyspneu*		

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie			
	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid	Overgeven	Droge mond	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Erytheem, Pruritus (waaronder systemische pruritus), Huiduitslag (waaronder systemische, maculeuze, papuleuze, pruritische huiduitslag)		Nefrogene systemische fibrose (NSF)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Reacties op de plaats van de injectie <sup>0</sup> , Het warm hebben	Malaise, Het koud hebben	

\* Er zijn meldingen geweest van levensbedreigende en/of fatale afloop van deze geneesmiddelbijwerking.

# Geen van de afzonderlijke symptomen van de geneesmiddelbijwerkingen vermeld onder overgevoeligheid/anafylactische reacties die zijn geïdentificeerd in klinische studies bereikte een frequentie hoger dan zelden (behalve urticaria).

§ Overgevoeligheid / anafylactische reacties alleen geïdentificeerd tijdens post-marketing surveillance (frequentie niet bekend).

<sup>0</sup> Reacties op de plaats van de injectie (verschillende soorten) omvatten de volgende termen: extravasatie op de plaats van de injectie, ‘brandend’ gevoel op de plaats van de injectie, gevoel van kou op de plaats van de injectie, gevoel van warmte op de plaats van de injectie, erytheem of huiduitslag op de plaats van de injectie, pijn op de plaats van de injectie, hematoom op de plaats van de injectie

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

Geïsoleerde gevallen van nefrogene systemische fibrose (NSF) zijn gemeld met Gadovist (zie rubriek 4.4).

Schommelingen in nierfunctieparameters met inbegrip van verhogingen van serum creatinine zijn geconstateerd na toediening van Gadovist.

#### Pediatrische patiënten

Op basis van twee single-dose fase I/III studies met 138 proefpersonen in de leeftijd van 2 tot 17 jaar en 44 proefpersonen in de leeftijd van 0 tot 2 jaar (zie rubriek 5.1) zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen van alle leeftijden (inclusief a terme neonaten) in overeenstemming met het bijwerkingenprofiel zoals dat bekend is van volwassenen. Dit is bevestigd in een fase IV studie met meer dan 1100 pediatrische patiënten en tijdens post-marketing surveillance.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **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 gemeld.

In geval van onopzettelijke overdosering wordt uit voorzorg aanbevolen de cardiovasculaire (incl. ECG) en renale functies goed in de gaten te houden.

In geval van een overdosering bij patiënten met nierinsufficiëntie kan Gadovist worden verwijderd door hemodialyse. Na drie hemodialysesessies is ongeveer 98 % van het middel verwijderd uit het lichaam. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is ter preventie van nefrogene systemische fibrose (NSF).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Paramagnetische contrastmiddelen, ATC-code: V08C A09

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

De relaxatie van gadobutrol, gemeten in vitro in humaan bloed/plasma onder fysiologische omstandigheden en bij klinisch relevante veldsterktes (1,5 en 3,0 T), ligt tussen 3,47 – 4,97 l/mmol/sec. Bij de klinische dosering leidt de uitgesproken relaxatie van gadobutrol tot een verkorting van de relaxatietijd van protonen in weefselwater.

De stabiliteit van het gadobutrol complex is in vitro onder fysiologische omstandigheden bestudeerd (in natuurlijk humaan serum, bij pH 7,4 en 37°C) gedurende een periode van 15 dagen. De hoeveelheden vrijgekomen gadoliniumionen voor gadobutrol waren onder de detectiedrempel van 0,1 mol% van het totale gadolinium, wat de hoge stabiliteit van het gadobutrol complex onder de geteste omstandigheden aantoont.

#### Klinische werkzaamheid

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 vermoede maligne lever laesies (patiëntgebaseerde analyse).

In een pivotale fase III nierstudie was de gemiddelde sensitiviteit 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.

In een studie ontworpen als een intra-individuele, crossover vergelijking werd Gadovist vergeleken met megluminegadoteraat (beide 0,1 mmol/kg) bij het zichtbaar maken van cerebrale neoplastische laesies bij 132 patiënten.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de algemene voorkeur voor óf Gadovist óf megluminegadoteraat door de mediane blinded reader. Superioriteit van Gadovist werd aangetoond door een p-waarde van 0,0004. Meer in detail: er werd een voorkeur gegeven aan Gadovist voor 42 patiënten (32 %) vergeleken met een algemene voorkeur voor megluminegadoteraat voor 16 patiënten (12 %). Bij 74 patiënten (56 %) werd geen voorkeur gegeven aan het ene of het andere contrastmiddel.

Voor wat betreft de secundaire variabelen bleek de lesion-to-brain ratio statistisch significant hoger te zijn voor Gadovist ( $p < 0,0003$ ). Het percentage versterking was hoger met Gadovist vergeleken met megluminegadoteraat, met een statistisch significant verschil voor de blinded reader ( $p < 0,0003$ ). Contrast-to-noise ratio liet een hogere gemiddelde waarde zien na Gadovist (129) vergeleken met megluminegadoteraat (98). Het verschil was niet statistisch significant.

In een studie ontworpen als een intra-individuele, crossover vergelijking werd gadobutrol in een verlaagde dosis van 0,075 mmol/kg vergeleken met megluminegadoteraat aan standaarddosis van 0,1 mmol/kg voor contrastversterkte MRI van het CNS bij 141 patiënten met aangetoonde CNS-laesies op megluminegadoteraat-versterkte MRI. De primaire variabelen waren laesiecontrastversterking, laesiemorfologie en afbakening van de laesiegrens. De beelden werden geanalyseerd door drie onafhankelijke geblindeerde lezers. Non-inferioriteit ten opzichte van megluminegadoteraat voor de mate van verbetering ten opzichte van niet-versterkte beeldvorming werd aangetoond voor alle drie de primaire variabelen (ten minste 80% van het effect behouden) op basis van de gemiddelde lezer. Het gemiddelde aantal laesies dat werd gedetecteerd door gadobutrol (2,14) en gadoteraat (2,06) was vergelijkbaar.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn twee single-dose fase I/III studies uitgevoerd bij 138 pediatrische proefpersonen die in aanmerking kwamen voor CE-MRI van het CNS, de lever en de nieren of voor een CE-MRA en bij 44 proefpersonen in de leeftijd van 0 en 2 jaar (inclusief a terme neonaten) die in aanmerking kwamen om een routine CE-MRI onderzoek te ondergaan van een lichaamsgebied. De diagnostische effectiviteit en een toegenomen diagnostische betrouwbaarheid is aangetoond voor alle parameters die in de studies zijn onderzocht waarbij er geen verschil was tussen de pediatriese leeftijdsgroepen onderling en vergeleken met volwassenen. Gadovist werd in deze studies goed verdragen met hetzelfde veiligheidsprofiel van gadobutrol als bij volwassenen.

#### Klinische veiligheid:

Het type en de frequentie van bijwerkingen na de toediening van Gadovist bij verschillende indicaties werd geëvalueerd in een grote internationale, prospectieve niet-interventionele studie (GARDIAN).

De veiligheidspopulatie omvatte 23.708 patiënten van alle leeftijdsgroepen waaronder kinderen ( $n = 1142$ ; 4,8%) en ouderen ( $n = 4330$ ; 18,3% tussen de 65 en < 80 jaar en  $n = 526$ ; 2,2%  $\geq$  dan 80 jaar).

De mediane leeftijd bedroeg 51,9 jaar.

202 patiënten (0,9%) rapporteerden in totaal 251 bijwerkingen (AE's), 170 patiënten (0,7%) rapporteerden 215 voorvallen gecategoriseerd als bijwerkingen door het geneesmiddel (ADR's), waarvan de meerderheid (97,7%) licht tot matig van intensiteit was.

De meest gedocumenteerde ADR's waren misselijkheid (0,3%), gevolgd door braken (0,1%) en duizeligheid (0,1%). ADR percentages waren 0,9% bij vrouwen en 0,6% bij mannen. Er waren geen verschillen in ADR percentages afhankelijk van de dosis gadobutrol. Vier van de 170 patiënten met ADR's (0,02%) ondervonden een ernstige bijwerking, met één voorval (anafylactische shock) met fatale afloop.

Bij de pediatrische populatie werden bij 8 van de 1142 kinderen (0,7%) bijwerkingen gemeld. Bij zes kinderen werden deze bijwerkingen geclassificeerd als ADR's (0,5%).

### Nierfunctiestoornis

In een prospectieve farmaco-epidemiologische studie (GRIP) om de omvang van het potentiële risico voor de ontwikkeling van nefrogene systemische fibrose (NSF) bij patiënten met een nierfunctiestoornis te beoordelen, ontvingen 908 patiënten met een verschillende mate van nierfunctiestoornis Gadovist in de goedgekeurde standaarddosis voor CE-MRI.

Alle patiënten, waaronder 234 met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) die geen andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen hadden gekregen, werden gedurende 2 jaar gevolgd op tekenen en symptomen van NSF. Geen enkele patiënt die deelnam aan het onderzoek ontwikkelde NSF.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Na intraveneuze toediening wordt gadobutrol snel verdeeld over de extracellulaire ruimte. Binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar. De farmacokinetiek van gadobutrol bij de mens is dosisafhankelijk. Na doses tot 0,4 mmol gadobutrol/kg lichaamsgewicht neemt de plasmaspiegel op een bifasische manier af. 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.

### Biotransformatie

In plasma of urine worden geen metabolieten waargenomen.

### Eliminatie

Binnen twee uur is meer dan 50% en binnen 12 uur meer dan 90% van de toegediende dosis via de urine uitgescheiden met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 1,8 uur (1,3 tot 2,1 uur), overeenkomend met de renale uitscheidingsratio. 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 tot 1,7 ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup> 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.

## **Kenmerken van speciale patiëntenpopulaties**

### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van gadobutrol bij de pediatrische populatie in de leeftijd <18 jaar en bij volwassenen is vergelijkbaar (zie rubriek 4.2).

Er zijn twee single-dose fase I/III studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten < 18 jaar. De farmacokinetiek werd geëvalueerd bij 130 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar en bij 43 pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar (inclusief a terme neonaten).

Het is aangetoond dat het farmacokinetische (PK) profiel van gadobutrol bij kinderen van alle leeftijden overeenkomt met dat van volwassenen wat resulteert in vergelijkbare waarden voor de oppervlakte onder de curve (AUC), voor lichaamsgewicht genormaliseerde plasma klaring (CL<sub>tot</sub>) en distributievolume (V<sub>d</sub>) zowel als voor eliminatiehalfwaardetijd en uitscheidingsnelheid.

Ongeveer 99% (mediane waarde) van de dosis werd binnen 6 uur teruggevonden in de urine (deze informatie is afkomstig van de 2 tot 18 jarige leeftijdsgroep).

### Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Als gevolg van fysiologische veranderingen in de nierfunctie met het toenemen van de leeftijd nam bij oudere, gezonde vrijwilligers (van 65 jaar en ouder) de systemische blootstelling toe met ongeveer

33% (bij mannen) en 54% (bij vrouwen) en de eliminatiehalfwaardetijd met ongeveer 33% (bij mannen) en 58% (bij vrouwen). De plasmaklaring is verminderd met ongeveer 25% (bij mannen) respectievelijk 35% (bij vrouwen). De terugwinning van de toegediende dosis uit de urine was compleet na 24 uur bij alle vrijwilligers en er was geen verschil tussen oudere en niet oudere gezonde vrijwilligers.

#### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis is de serum halfwaardetijd van gadobutrol verlengd als gevolg van de verminderde glomerulaire filtratie. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was verlengd tot 5,8 uur bij patiënten met een gematigde stoornis ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min) en was verder verlengd tot 17,6 uur bij patiënten met een ernstige stoornis die niet werden gedialyseerd ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). De gemiddelde serumklaring was verminderd tot 0,49 ml/min/kg bij patiënten met een zwakke tot gematigde stoornis ( $80 > CL_{CR} > 30$  ml/min) en tot 0,16 ml/min/kg bij patiënten met een ernstige stoornis die niet werden gedialyseerd ( $CL_{CR} < 30$  ml/min). Complete terugwinning uit de urine werd bij patiënten met zwakke of gematigde nierfunctiestoornis binnen 72 uur bereikt. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis werd ongeveer 80 % van de toegediende dosis teruggewonnen uit de urine binnen 5 dagen (zie ook rubrieken 4.2 en 4.4).

Bij patiënten die aangewezen zijn op dialyse, werd gadobutrol bijna compleet verwijderd uit het serum na de derde dialyse.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Herhaalde intraveneuze behandeling in reproductie-toxicologiestudies veroorzaakte een vertraging van de embryonale ontwikkeling bij ratten en konijnen en een toegenomen embryoletaliteit bij ratten, konijnen en apen bij doses die 8 tot 16 maal (gebaseerd op het lichaamsoppervlak in m<sup>2</sup>) of 25 tot 50 maal (gebaseerd op het lichaamsgewicht) boven de diagnostische dosis bij mensen waren. Het is niet bekend of deze effecten ook door een enkelvoudige dosis geïnduceerd kunnen worden.

Toxiciteitsstudies bij single en bij herhaalde dosering in neonatale en jonge ratten gaven geen bevindingen te zien die duiden op een specifiek risico voor gebruik bij kinderen van alle leeftijden inclusief a terme neonaten en zuigelingen.

Bij intraveneuze toediening van radioactief gelabeld Gadovist aan zogende ratten werd minder dan 0,1% van de toegediende dosis via de melk overgedragen aan de neonaten.

Bij ratten bleek de absorptie na orale toediening zeer gering en bedroeg ongeveer 5% gebaseerd op de fractie van de dosis uitgescheiden in urine.

In preklinische, cardiovasculaire veiligheidsfarmacologiestudies werden, afhankelijk van de toegediende dosis, kortstondige toenames in bloeddruk en myocardiale contractiliteit waargenomen. Deze effecten zijn niet bij mensen waargenomen.

Milieustudies hebben aangetoond dat gadoliniumhoudende contrastmiddelen, als gevolg van persistentie en mobiliteit, zich mogelijk in de afwatering kunnen verspreiden en in het grondwater terecht kunnen komen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumcalcobutrol

Trometamol  
Zoutzuur 1N (pH regulerend)  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de houder/container:

Alle oplossing voor injectie die niet tijdens één onderzoek wordt verbruikt, moet worden weggegooid. De chemische, fysische en microbiologische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 24 uur bij 20-25 °C. 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.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie 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 2 ml, 7,5 ml, 15 ml of 30 ml oplossing voor injectie.

1 fles (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 3 injectieflacons met 2 ml oplossing voor injectie  
1 en 10 injectieflacons met 7,5, 15 of 30 ml oplossing voor injectie  
1 en 10 flessen met 65 ml oplossing voor injectie.

Ziekenhuisverpakkingen:

3 injectieflacons met 2 ml oplossing voor injectie  
10 injectieflacons met 7,5, 15 of 30 ml oplossing voor injectie  
10 flessen met 65 ml oplossing voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Contrastmiddel dat niet tijdens onderzoek wordt gebruikt, moet worden weggegooid.  
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het afneembare traceeretiket op de flacon/fles moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend contrastmiddel is gebruikt. Ook dient de dosis te worden gedocumenteerd. Als een elektronisch patiëntendossier wordt gebruikt, moeten de naam van het product, het chargenummer en de dosis in het patiëntendossier worden ingevoerd.
--



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

Bayer B.V.  
Energieweg 1  
3641 RT MIJDRECHT  
Tel: 0297 280 666

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 25318

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 september 2000

Datum van laatste verlenging: 24 januari 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 7 maart 2011

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 5.1: 10 augustus 2022.