

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ablavar 0,25 mmol/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Ablavar Injektionslösung enthält 244 mg (0,25 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz äquivalent zu 227 mg Gadofosveset.

In jeder 10 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 2,44 g (2,50 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 2.27 g Gadofosveset.

In jeder 15 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 3,66 g (3,75 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 3.41 g Gadofosveset.

In jeder 20 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 4,88 g (5,00 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 4.54 g Gadofosveset.

Dieses Arzneimittel enthält 6,3 mmol Natrium (oder 145 mg) pro Dosis.

Die Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

- Ablavar ist für die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanz-Angiographie (CE-MRA) zur Visualisierung von Gefäßen im Abdominalbereich oder in den Extremitäten ausschließlich bei Erwachsenen mit vermuteter oder bekannter Gefäßerkrankung indiziert.

4.2 Posologie, Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel soll nur von Ärzten angewendet werden, die in der diagnostischen Bildgebung erfahren sind.

Posologie

Erwachsene: 0,12 ml/kg Körpergewicht (entsprechend 0,03 mmol/kg)

Zeitfenster für die Datenakquisition

Die dynamische Datenakquisition beginnt unmittelbar nach der Injektion. Die Datenakquisition im Steady-State kann nach Abschluss der dynamischen Messung beginnen. In klinischen Studien war die Datenakquisition innerhalb von etwa einer Stunde nach der Injektion abgeschlossen.

Über eine wiederholte Anwendung dieses Arzneimittels liegen keine klinischen Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Ablavar sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostischen Informationen sind wesentlich und mittels nicht-kontrastmittelverstärkter Magnetresonanztomographie (MRT) nicht zu beschaffen (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von Ablavar nicht vermieden werden kann, darf eine Dosierung von $0,03 \text{ mmol/kg}$ Körpergewicht nicht überschritten werden. Während einer Untersuchung darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund mangelnder Daten zur wiederholten Verabreichung sollten Ablavar-Injektionen nicht wiederholt werden, wenn nicht mindestens 7 Tage zwischen den Injektionen liegen.

Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosierung bei Leberfunktionsstörungen ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Bei Patienten unter 18 Jahren liegen noch keine klinischen Erfahrungswerte vor.

Art und Dauer der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist als einzelne intravenöse Bolusinjektion manuell oder mittels eines MRT-kompatiblen Injektomaten über einen Zeitraum von bis zu 30 Sekunden zu verabreichen. Anschließend ist mit 25 – 30 ml normaler isotonischer Kochsalzlösung nachzuspülen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Diagnostische Untersuchungen unter Anwendung von MRT-Kontrastmitteln sind unter der Aufsicht eines entsprechend geschulten Arztes mit einer umfassenden Kenntnis der korrekten Handhabung durchzuführen. Für den Fall möglicher Komplikationen während der Untersuchung sowie für die Notfallbehandlung bei möglichen ernstesten Reaktionen des Patienten auf das Kontrastmittel müssen geeignete Vorkehrungen getroffen und die entsprechende Ausrüstung bereitgestellt werden. Die üblichen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomographie sind zu beachten, wie z.B. Ausschluss von Herzschrittmachern und ferromagnetischen Implantaten. Wie bei anderen diagnostischen Untersuchungen mit Kontrastmitteln wird die Überwachung des Patienten nach der Untersuchung empfohlen, insbesondere bei Patienten, mit anamnestisch bekannten Allergien, Nierenfunktionsstörungen oder unerwünschten Reaktionen.

Warnung vor Überempfindlichkeit

Die Möglichkeit einer Reaktion, wozu auch ernste, lebensbedrohliche, tödlich verlaufende, anaphylaktoide, kardiovaskuläre oder andere idiosynkratische Reaktionen zählen, muss stets in

Betrachtet gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit bekannter behandlungsbedürftiger Überempfindlichkeit, früheren Reaktionen auf Kontrastmittel, anamnestisch bekanntem Asthma oder anderen allergischen Erkrankungen. Die Erfahrungen mit anderen Kontrastmitteln haben gezeigt, dass das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei diesen Patienten höher ist. Auch verzögerte Reaktionen können auftreten (nach Stunden oder Tagen).

In folgenden Fällen ist ebenfalls Vorsicht geboten:

Überempfindlichkeitsreaktionen

Sollten Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8), muss die Kontrastmittelgabe sofort abgebrochen und – falls erforderlich – eine gezielte Therapie über einen venösen Zugang eingeleitet werden. Deshalb empfiehlt sich bei intravenöser Kontrastmittelapplikation die Verwendung einer flexiblen Verweilkanüle. Wegen des bestehenden Risikos schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen nach intravenöser Verabreichung von Kontrastmitteln sind Vorbereitungen für die Einleitung von Notfallmaßnahmen zu treffen, z. B. die Bereitstellung geeigneter Arzneimittel, eines Endotrachealtubus und eines Beatmungsgerätes.

Nierenfunktionsstörung

Gadofosveset wird in erster Linie über den Urin aus dem Körper ausgeschieden, daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Vor der Verabreichung von Ablavar wird empfohlen, alle Patienten mittels Labortests auf Nierenfunktionsstörungen zu untersuchen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurden bei Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min /1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) beobachtet. Patienten, bei denen zur Zeit eine Lebertransplantation durchgeführt wird, sind aufgrund der hohen Inzidenz von akutem Nierenversagen in dieser Patientengruppe mit einem besonderen Risiko behaftet. Da die Möglichkeit besteht, dass NSF auch unter Ablavar auftreten kann, ist das Mittel bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation zu vermeiden, es sei denn, die diagnostischen Informationen sind wesentlich und mittels nicht-kontrastverstärkter MRT nicht zu beschaffen.

Eine Hämodialyse kurz nach Verabreichung von Ablavar kann sinnvoll sein, um Ablavar aus dem Körper zu eliminieren. Es gibt keine Hinweise, die dafür sprechen, dass die Einleitung einer Hämodialyse bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten geeignet ist, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Ältere Patienten

Da die Nieren-Clearance von Gadofosveset bei älteren Patienten beeinträchtigt sein kann, ist eine Voruntersuchung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren besonders wichtig, um festzustellen, ob die Nierenfunktion gestört ist.

Eine Hämodialyse kurz nach Verabreichung von Ablavar kann bei Dialysepatienten sinnvoll sein, um Ablavar aus dem Körper zu eliminieren. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Gadofosveset durch Dialyse mit High-Flux-Filtern effektiv aus dem Körper entfernt werden kann.

Es gibt keine Hinweise, die dafür sprechen, dass die Initiierung einer Dialyse bei bisher nicht Dialysepflichtigen Patienten geeignet ist, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Elektrokardiographische Veränderungen

Ein erhöhter Blutspiegel an Gadofosveset (z.B. nach kurzfristiger wiederholter Anwendung [innerhalb von 6-8 Stunden] oder durch versehentliche Überdosierung > 0,05 mmol/kg) kann mit geringfügigen Verlängerungen des QT-Intervalls verbunden sein (8,5 ms mittels Korrektur nach Fridericia). Bei erhöhten Blutspiegeln an Gadofosveset oder bei vorhandenen Verlängerungen des QT-Intervalls, sollte

sollte der Patient sorgfältig beobachtet und die Herzfunktion überwacht werden.

Gefäß-Stents

In publizierten Studien konnte gezeigt werden, dass die MRA in Gegenwart metallischer Stents zu Artefakten führt. Die Zuverlässigkeit der Visualisierung des Lumens in Gefäßen mit einem Stent durch Ablavar wurde nicht untersucht.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 6,3 mmol Natrium (oder 145 mg) pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Medizinprodukten und sonstige Wechselwirkungen

Da Gadofosveset an Albumin gebunden wird, sind Wechselwirkungen mit anderen an Plasmaproteine gebundene Wirkstoffe (z. B. Ibuprofen und Warfarin) grundsätzlich möglich, d. h. es kann zur Konkurrenz um die Proteinbindungsstelle führen. In einer Reihe von *in vitro*-Studien zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln (in 4,5 % humanem Serumalbumin und humanem Plasma) zeigte Gadofosveset in klinisch relevanten Konzentrationen jedoch keine unerwünschten Wechselwirkungen mit Digoxin, Propranolol, Verapamil, Warfarin, Phenprocoumon, Ibuprofen, Diazepam, Ketoprofen, Naproxen, Diclofenac und Piroxicam. *In vitro*-Studien unter Verwendung von Mikrosomen der menschlichen Leber zeigten kein Potenzial zur Hemmung des Cytochrom P 450-Enzymsystems.

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass Gadofosveset die nicht gebundene Fraktion von Warfarin im Plasma nicht beeinflusst. Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin blieb unverändert, und die Wirksamkeit des Arzneimittels wurde nicht beeinträchtigt.

Wechselwirkungen mit Labortests

In klinischen Studien mit Ablavar wurden keine spezifischen Hinweise auf mögliche Wechselwirkungen des Arzneimittels mit Labor-Testverfahren beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ablavar bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ablavar darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit dem Medizinprodukt aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadoliniumhaltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind keine Auswirkungen auf gestillte Kinder zu erwarten, da nur geringe Mengen in die Muttermilch ausgeschieden werden und die Resorption aus dem Darm schwach ist. Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt wird oder Ablavar über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Verabreichung unterbrochen wird, sollte im Ermessen des Arztes und der stillenden Frau liegen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In seltenen Fällen kann es bei Einnahme dieses Arzneimittels zu Schwindelanfällen oder Sehstörungen kommen. Patienten, bei denen diese Wirkungen auftreten, sollten keine Kraftfahrzeuge fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pruritus, Parästhesie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Vasodilatation, Brennen und Dysgeusie. Die meisten unerwünschten Wirkungen waren in ihrer Ausprägung leicht bis mittelschwer.

Die meisten Nebenwirkungen (80%) traten innerhalb von zwei Stunden auf. Verzögerte Reaktionen (nach Stunden oder Tagen) können auftreten.

Daten aus klinischen Studien

Basierend auf der Erfahrung der Anwendung an mehr als 1.800 Patienten, wurden die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen beobachtet.

Die nachstehende Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig ($\geq 1/100$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Nasopharyngitis	Zellulitis Infektionen der Harnwege
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperglykämie, Störung des Elektrolythaushaltes (inkl. Hypokalzämie)	Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie, Appetitlosigkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheit	Halluzinationen, ungewöhnliche Träume
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie, Brennen	Schwindel (ausgenommen Vertigo), Tremor, Hypoästhesie, Parosmie, Ageusie, Unwillkürliche Muskelkontraktionen	
Augenerkrankungen		Sehstörung, vermehrte Tränensekretion	ungewohntes Gefühl im Auge, Asthenopie,
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrenschmerzen
Herzerkrankungen		Atrioventrikulärer Block ersten Grades, QT-Strecke im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, abnormales Elektrokardiogramm	Herzflattern, myokardiale Ischämie, Bradykardie, Vorhofflimmern, Palpitationen, ST-Streckensenkung im Elektrokardiogramm, verminderte T-Wellenamplitude im Elektrokardiogramm

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten ((≥ 1/10.000 bis < 1/1.000))
Gefäß- erkrankungen	Vasodilatation (einschließl. Flush)	Phlebitis, Hypertonie, peripheres Kältegefühl	Anaphylaktoide Reaktion, Hypotonie, Arteriosklerose,
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Husten	Atemdepression,
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Erbrechen, Würgereiz, Diarrhö, Abdominelle Schmerzen, Pharyngolaryngeale Schmerzen, Abdominelle Beschwerden, Flatulenz, Hypoästhesie der Lippen, Vermehrte Speichelsekretion, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Analpruritus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Urtikaria, Hautausschlag, Erythem, vermehrtes Schwitzen	Geschwollenes Gesicht, Kaltschweißigkeit
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		Gliederschmerzen, Genickschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelspasmen	Muskelverspannung, Gefühl der Schwere
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Mikroalbuminurie, Glukosurie	Harndrang, Nierenschmerzen, häufiges Wasserlassen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Genitalpruritus, Brennen im Genitalbereich	Beckenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Frösteln	Schmerzen, thorakale Schmerzen, Schmerzen in der Leistengegend, Müdigkeit, Krankheitsgefühl, Hitzegefühl, Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Kältegefühl an der Injektionsstelle	Fieber, Muskelsteifigkeit, Schwäche, Druckgefühl im Thoraxbereich, Thrombose an der Injektionsstelle, Hämatome an der Injektionsstelle, Entzündung der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle, Extravasation an der Injektionsstelle,

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
			Hämorrhagie an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Druckgefühl
Verletzung, Vergiftung und verfahrensbedingte Komplikationen			Phantomschmerzen in den Gliedmaßen

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurden Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wie auch bei anderen intravenös verabreichten Kontrastmitteln können im Zusammenhang mit der Verabreichung dieses Arzneimittels anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, die durch kutane, respiratorische und/oder kardiovaskuläre Manifestationen gekennzeichnet sind und zum Schock führen können.

4.9 Überdosierung

Ablavar kann mittels Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Es liegen allerdings keine Hinweise darauf vor, dass die Hämodialyse zur Prävention der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kontrastmittel, Paramagnetisches Kontrastmittel, ATC-Code: Ablavar ist eine Formulierung eines mit einer Diphenyl-Cyclohexylphosphat-Gruppe substituierten stabilen Gadolinium-Diethylen-Triamin-Pentaacetat (GdDTPA)-Chelates (Gadofosveset Trinatrimiumsalz) zur Anwendung bei der Magnetresonanztomographie (MRT). Gadofosveset bindet reversibel an humanes Serumalbumin. Die Proteinbindung erhöht die T1-Relaxivität von Gadofosveset im Vergleich zu nicht-proteingebundenen Gadolinium-Chelaten um das bis zu Zehnfache. In Studien am Menschen führt Gadofosveset bis zu vier Stunden nach der intravenösen Bolusinjektion zu einer erheblichen Verkürzung der T1-Werte im Blut. Die gemessene Relaxivität im Plasma betrug 33,4 bis 45,7 mM⁻¹s⁻¹ über einen Dosisbereich von bis zu 0,05 mmol/kg bei 20 MHz. MRA-Untersuchungen vaskulärer Strukturen sind bis zu einer Stunde nach Verabreichung dieses Arzneimittels in hoher Auflösung möglich. Das bei Anwendung von Gadofosveset erweiterte Zeitfenster für die Darstellung von Gefäßen lässt sich auf die aus der Plasmaproteinbindung resultierende höhere Relaxivität und längere Verweildauer im Gefäßlumen zurückführen. Vergleichende Studien mit extrazellulären gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln wurden nicht durchgeführt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ablavar bei Patienten unter 18 Jahren sind bislang nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das Plasmakonzentration/Zeit-Profil von intravenös verabreichtem Gadofosveset entspricht einem offenen Zweikompartimentmodell. Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 0,03 mmol/kg betrug die mittlere Halbwertszeit der Verteilungsphase (t_{1/2α}) 0,48 ± 0,11 Stunden. Das

Verteilungsvolumen im „Steady-State“ betrug 148 ± 16 ml/kg, annähernd äquivalent dem der Extrazellulärflüssigkeit. Die Plasmaproteinbindung lag für einen Zeitraum von bis zu vier Stunden nach der Injektion im Bereich von 80% bis 87%.

Biotransformation

Die Ergebnisse aus verschiedenen Untersuchungen von Plasma- und Urinproben zeigten, dass Gadofosveset nicht messbar metabolisiert wird.

Elimination

Bei gesunden Freiwilligen wurde Gadofosveset vorwiegend mit dem Urin eliminiert, wobei 84% (Bereich 79 – 94%) der injizierten Dosis (0,03 mmol/kg) innerhalb von 14 Tagen über den Urin ausgeschieden wurden. Vierundneunzig Prozent (94%) der Ausscheidung über den Urin erfolgten innerhalb der ersten 72 Stunden. Ein geringer Teil der Dosis von Gadofosveset wurde im Stuhl nachgewiesen (4,7%, Bereich 1,1 – 9,3%). Dies deutet auf eine untergeordnete Rolle der biliären Exkretion bei der Verteilung von Gadofosveset hin. Nach intravenöser Verabreichung einer Dosis von 0,03 mmol/kg waren die renale Clearance ($5,51 \pm 0,85$ ml/h/kg) und die Gesamt-Clearance ($6,57 \pm 0,97$ ml/h/kg) vergleichbar, und die mittlere terminale Eliminations-Halbwertszeit betrug $18,5 \pm 3,0$ Stunden.

- Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist die Halbwertszeit deutlich verlängert und die AUC (Area under the curve, Fläche unter der Konzentration/Zeit-Kurve) um das Zwei- bis Dreifache vergrößert.

Hämodialysepatienten

Gadofosveset kann mittels Hämodialyse aus dem Körper entfernt werden. Nach intravenöser Bolusinjektion einer Dosis von 0,05 mmol/kg bei Patienten, die dreimal pro Woche eine Hämodialyse mit High-Flux-Filter benötigen, hatte die Plasmakonzentration am Ende der dritten Dialysesitzung auf weniger als 15% der Höchstkonzentration C_{max} abgenommen. Im Verlauf der Dialysesitzungen lag die mittlere Halbwertszeit der Plasmakonzentrationsabnahme im Bereich von 5 – 6 Stunden. Die mittlere Dialyse-Clearance lag im Bereich zwischen 16 – 32 ml/h/kg. Der High-Flux-Dialysefilter war verglichen mit dem Low-Flux-Filter effektiver, daher wird der Einsatz eines High-Flux-Filters empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Plasma-Pharmakokinetik und die Proteinbindung von Gadofosveset wurden durch mittelschwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B) nicht signifikant beeinflusst. Bei den Probanden mit Leberfunktionsstörung wurde ein leichter Rückgang der Elimination von Gadofosveset in den Fäzes (2,7%) im Vergleich zu den gesunden Probanden (4,8%) beobachtet. Bei einem Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und ungewöhnlich niedrigem Serumalbumin deuteten die Gesamt-Clearance und die Halbwertszeit von Gadofosveset auf eine schnellere Clearance im Vergleich zu Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung und normalen Serumalbuminwerten hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, akuten Toxizität, lokalen Verträglichkeit, zum Kontaktsensibilisierungspotenzial und zur Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es wurden keine Untersuchungen zur Kanzerogenität durchgeführt.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung ergaben eine Vakuolenbildung in den tubulären Zellen der Nieren sowie deutliche Hinweise auf eine Reversibilität dieses Effektes. Eine Funktionsbeeinträchtigung wurde nicht beobachtet, und elektronenmikroskopische Untersuchungen

der Rattennieren deuteten darauf hin, dass es sich bei der beobachteten Vakuolenbildung primär um ein Speicherphänomen handelte. Die Effekte waren bei Ratten stärker ausgeprägt als bei Affen. Dies ist wahrscheinlich auf die höhere renale Clearance bei Ratten zurückzuführen. Bei Affen wurden nach einmaliger Gabe selbst einer Dosis, die das Hundertfache der klinischen Dosis betrug, keine Wirkungen auf die Nieren beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Bei Kaninchen zeigte sich in Dosierungen, in denen keine oder nur eine leichte maternale Toxizität festgestellt wurde (die Exposition betrug das Zwei- bzw. Fünffache der bei Menschen zu erwartenden Exposition), eine erhöhte Zahl früher Resorptionen und ein leichter, aber signifikanter Anstieg der Zahl fetaler Missbildungen (insbesondere Hydrozephalus und verdrehte Gliedmaßen). In einer tierexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass weniger als 1% der verabreichten Dosis von Gadofosveset in die Muttermilch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Fosveset
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: Das Arzneimittel ist unmittelbar zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10-ml- und 20-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas Typ I mit Chlor- oder Bromobutyl-Elastomer-Stöpfen und gebördelter Aluminiumkappe (Kunststoffscheibe).

Packungsgrößen:

1, 5 oder 10 Durchstechflaschen × 10 ml (in 10-ml-Durchstechflaschen aus Glas)
1, 5 oder 10 Durchstechflaschen × 15 ml (in 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas)
1, 5 oder 10 Durchstechflaschen × 20 ml (in 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel wird gebrauchsfertig als klare, farblose bis schwach gelbliche wässrige Lösung geliefert.

Kontrastmittel dürfen im Falle starker Verfärbung, bei Vorhandensein von Partikeln oder bei beschädigtem Behältnis nicht verwendet werden.

Die Durchstechflaschen sind nicht für die Entnahme mehrerer Dosen vorgesehen. Der Gummistopfen darf niemals häufiger als einmal durchstoßen werden. Nach der Entnahme aus der Durchstechflasche ist die Lösung umgehend zu verwenden.

Das mit den Durchstechflaschen gelieferte, abziehbare Nachverfolgungsetikett sollte auf der Krankenakte des Patienten angebracht werden, um eine genaue Nachverfolgung des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zu ermöglichen.

Nicht verwendetes Medizinprodukt oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire RG40 4LJ, Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/313/001-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 3. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung:

10. STAND DER INFORMATION

Detaillierte Informationen über dieses Produkt stehen auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur, <http://www.ema.europa.eu>, zur Verfügung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer Schering Pharma AG
D – 13342 Berlin
Deutschland

B BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2)

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Risikomanagement-Plan

Der Zulassungsinhaber (MAH) sagt die Durchführung der im Pharmakovigilanz-Plan aufgeführten Studien und zusätzlichen Aktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz zu, gemäß der Vereinbarung in Version 2.0 des Risikomanagement-Plans (RMP), der im Modul 1.8.2 der Zulassung vorgestellt wird, sowie aller folgenden Aktualisierungen des RMP, die durch den CHMP vereinbart werden.

Nach Maßgabe der CHMP-Richtlinie zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung am Menschen sollte jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem folgenden PSUR (Periodischer Bericht über die Unbedenklichkeit) eingereicht werden.

Darüber hinaus sollte ein aktualisierter RMP vorgelegt werden:

- Wenn neue Informationen eingehen, die Auswirkungen auf die jeweils aktuelle Risiko-Spezifikation (Safety Specification), den Pharmakovigilanzplan oder die Tätigkeiten zur Risikominderung haben könnten.
- Innerhalb von 60 Tagen nach dem Erreichen eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominderung)
- Auf die Aufforderung der Europäischen Arzneimittelagentur hin

PSUR

Der Inhaber der Marktzulassung (MAH) hat weiterhin jährliche PSUR einzureichen, sofern nicht durch den CHMP anderweitig festgelegt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

KARTON/ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ablavar 0,25 mmol/ml, Injektionslösung

Gadofosveset

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Ablavar Injektionslösung enthält 244 mg (0,25 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz äquivalent zu 227 mg Gadofosveset.

In jeder 10 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 2,44 g (2,50 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 2,27 g Gadofosveset.

In jeder 15 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 3,66 g (3,75 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 3,41 g Gadofosveset.

In jeder 20 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 4,88 g (5,00 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 4,54 g Gadofosveset.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Fosveset, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke
Weitere Informationen finden sich in der Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche

5 Durchstechflaschen

10 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch die Packungsbeilage lesen

Nur zur intravenösen Anwendung und zur diagnostischen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das mit den Durchstechflaschen gelieferte, abziehbare Nachverfolgungsetikett sollte mit Angaben zur Dosis ausgefüllt und auf der Krankenakte des Patienten angebracht werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Sofort nach dem Öffnen verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach jeder Untersuchung ist nichtverwendetes Arzneimittel zu verwerfen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire, RG40 4LJ, UK, Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/313/001 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/002 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/003 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 10 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/004 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/005 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/006 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 10 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/007 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/008 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/009 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung –
Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtiges Medizinprodukt

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Der Begründung für das Nicht-Aufnehmen der Braille-Schrift wird zugestimmt

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche 15 und 20ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ablavar 0,25 mmol/ml, Injektionslösung

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml Ablavar Injektionslösung enthält 244 mg (0,25 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz äquivalent zu 227 mg Gadofosveset.

In jeder 15 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 3,66 g (3,75 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 3,41 g Gadofosveset.

In jeder 20 ml-Durchstechflasche der Lösung sind insgesamt 4,88 g (5,00 mmol) Gadofosveset Trinatriumsalz enthalten äquivalent zu 4,54 g Gadofosveset.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Fosveset
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
15 ml
20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Ablavar ist als einzelne intravenöse Bolusinjektion manuell oder mittels eines MRT-kompatiblen Injektomaten über einen Zeitraum von bis zu 30 Sekunden zu verabreichen. Anschließend ist mit 25–30 ml normaler isotonischer Kochsalzlösung nachzuspülen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

Sofort nach dem Öffnen verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nach jeder Untersuchung ist nichtverwendetes Arzneimittel zu verwerfen

11. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS (MAH)

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire, RG40 4LJ, UK, Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/05/313/001 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/002 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/003 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 10 ml – 10 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/004 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/005 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/006 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 15 ml – 10 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/007 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 1 Durchstechflasche
EU/1/05/313/008 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 5 Durchstechflaschen
EU/1/05/313/009 Ablavar – 0,25 mmol/ml – Injektionslösung - intravenöse Anwendung – Durchstechflasche (Glas) – 20 ml – 10 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtiges Medizinprodukt

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

10ML

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ablavar 0,25 mmol/ml, Injektionslösung
Gadofosveset
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch die Packungsbeilage lesen

3. VERFALLDATUM

Verw. bis
Medizinprodukt sofort nach dem Öffnen verwenden.

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 ml

6. SONSTIGES

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Ablavar 0,25 mmol/ml, Injektionslösung
Gadofosveset

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an den Arzt, der Ihnen Ablavar verschrieben hat (den Radiologen), oder das Personal des Krankenhauses/MRT-Zentrums.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Ablavar und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Ablavar beachten?
3. Wie ist Ablavar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ablavar aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST Ablavar UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Ablavar ist ein injizierbares Kontrastmittel zur besseren diagnostischen Darstellung der Gefäße im Bauchraum oder in den Extremitäten. Es ist ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Ablavar ist ein Diagnostikum. Es wird bei der Erkennung von Gefäßveränderungen eingesetzt, die bekanntermaßen oder vermutlich krankhaft sind. Die Diagnose kann mit höherer Genauigkeit erfolgen als ohne Anwendung dieser Arznei.

Diese Arznei, ein Kontrastmittel mit magnetischen Eigenschaften, unterstützt die Sichtbarmachung des Blutflusses durch die Gefäße, indem das Blut für längere Zeit aufgehellt wird. Dieses Arzneimittel wird in Verbindung mit einem bildgebenden Verfahren eingesetzt, das als Magnetresonanztomographie (MRT) bezeichnet wird.

Wenn Sie Fragen oder etwas nicht verstanden haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das Personal des MRT-Zentrums.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON Ablavar BEACHTEN?

Ablavar darf nicht angewendet werden:

Ablavar darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Gadofosveset oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (siehe Abschnitt 6 dieser Packungsbeilage).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Ablavar ist erforderlich:

- **Falls bei Ihnen allergieartige Reaktionen auftreten, muss eine besondere ärztliche Versorgung erfolgen. Informieren Sie Ihren Arzt umgehend**, wenn Sie Juckreiz oder das Gefühl einer leichten Schwellung im Rachen oder an der Zunge bei sich feststellen. Es könnte sich dabei um die ersten Zeichen einer allergieartigen Reaktion handeln. Ihr Arzt wird auch auf andere Zeichen achten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn

- Sie einen Herzschrittmacher oder ein ferromagnetisches Implantat oder einen metallischen Stent (Gefäßprothese) im Körper haben
- Sie unter Allergien (z. B. Heuschnupfen, Nesselsucht) oder Asthma leiden
- Sie bereits früher auf Kontrastmittelinjektionen reagiert haben
- Ihre Nieren nicht richtig funktionieren
- bei Ihnen vor kurzem eine Lebertransplantation durchgeführt wurde bzw. in Kürze durchgeführt werden soll.

Sollte etwas davon auf Sie zutreffen, wird Ihr Arzt entscheiden, ob die vorgesehene Untersuchung möglich ist oder nicht.

Ihr Arzt wird möglicherweise einen Bluttest durchführen wollen, um zu kontrollieren, ob Ihre Nieren richtig funktionieren, bevor er sich zur Anwendung dieses Arzneimittels entschließt, insbesondere wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren

Dieses Arzneimittel sollte bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Ihr Arzt wird Sie entsprechend beraten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme jeglicher Arzneimittel Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, müssen Sie dies Ihrem Arzt mitteilen.

Die Sicherheit der Anwendung dieses Arzneimittels während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen. Ihr Arzt oder Radiologe wird dies mit Ihnen besprechen. Dieses Arzneimittel darf bei schwangeren Frauen nur angewendet werden, wenn es unumgänglich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder bald mit dem Stillen beginnen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie weiter stillen oder nach der Verabreichung dieser Arznei das Stillen 24 Stunden lang unterbrechen sollten.

..

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. In seltenen Fällen kann es bei Einnahme dieses Arzneimittels zu Schwindelanfällen oder Sehstörungen kommen. Sollten diese Wirkungen bei Ihnen auftreten, sollten Sie keine Kraftfahrzeuge fahren und keine Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ablavar

Dieses Arzneimittel enthält 6,3 mmol Natrium (oder 145 mg) pro Dosis. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

3. WIE IST ABLAVAR ANZUWENDEN?

Sie werden gebeten, sich auf die MRT-Untersuchungsliege zu legen. Die Untersuchung kann unmittelbar nach der Injektion von Ablavar beginnen. Nach der Injektion werden Sie beobachtet, falls Zeichen von Nebenwirkungen auftreten.

Die übliche Dosis

Die zu verabreichende Dosis dieses Arzneimittels richtet sich nach Ihrem Körpergewicht. Ihr Arzt entscheidet, wie viel der Arznei für Ihre Untersuchung benötigt wird. Die Dosis ist: 0,12 ml/kg Körpergewicht (entsprechend 0,03 mmol/kg Körpergewicht).

Weitere Informationen zur Verabreichung und Handhabung dieses Arzneimittels befinden sich am Ende der Packungsbeilage.

Art der Verabreichung

Dieses Arzneimittel wird durch Schnellinjektion in eine Vene verabreicht. Die übliche Injektionsstelle ist der Handrücken oder eine Stelle direkt vor Ihrer Ellenbeuge.

Dosis bei besonderen Patientengruppen

Bei Patienten mit schweren Nierenproblemen und Patienten, bei denen vor kurzem eine Lebertransplantation durchgeführt wurde oder bald durchgeführt werden soll, wird die Anwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen. Ist die Anwendung erforderlich, sollten Sie während einer Untersuchung nur eine Dosis der Arznei erhalten und keine zweite Injektion erhalten, bis mindestens 7 Tage verstrichen sind.

Ältere Patienten

Wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, ist eine Anpassung Ihrer Dosis nicht erforderlich, aber es wird möglicherweise ein Bluttest durchgeführt, um festzustellen, wie gut Ihre Nieren funktionieren.

Wenn Sie eine größere als die vorgesehene Menge Ablavar verabreicht bekommen haben:

Wenn Sie meinen, dass Sie eine zu hohe Dosis erhalten haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt. Ihr Arzt weiß, welche Behandlung Sie im Falle einer Überdosierung benötigen. Gegebenenfalls kann dieses Arzneimittel mittels Hämodialyse unter Verwendung von High-Flux-Filtern aus dem Körper entfernt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels **haben**, fragen Sie Ihren Arzt, den Radiologen oder das Personal des MRT-Zentrums um Rat.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Ablavar Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Teilen Sie es umgehend Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten:

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Ablavar können allergieähnliche Reaktionen (anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen) auftreten, die gekennzeichnet sind durch:

- Hautreaktionen (kutane Reaktionen)
- Atembeschwerden und/oder Herz-/Puls-/Blutdruckstörungen, die zu Bewusstseinsstörungen führen können (respiratorische und/oder kardiovaskuläre Manifestationen, welche zum Schock führen können).

Die meisten unerwünschten Wirkungen waren in ihrer Ausprägung leicht bis mittelschwer. Die meisten Nebenwirkungen (80%) traten innerhalb von zwei Stunden auf. Verzögerte Reaktionen (nach Stunden oder Tagen) können auftreten.

Nachfolgend finden sich die gemeldeten/erfahrenen Nebenwirkungen (nach Häufigkeit des Auftretens):

Sehr häufig:	tritt bei mehr als 1 von 10 Patienten auf
Häufig:	tritt bei 1 bis 10 von 100 Patienten auf
Gelegentlich:	tritt bei 1 bis 10 von 1.000 Patienten auf
Selten:	tritt bei 1 bis 10 von 10.000 Patienten auf
Sehr selten:	tritt bei weniger als 1 von 10.000 Patienten auf
Unbekannt:	Häufigkeit lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht ermitteln.

Die folgende Liste enthält Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden:

Häufig:

Kopfschmerzen
Kribbeln oder Taubheit der Hände oder Füße
Geschmacksstörungen
Brennen
Wärmegefühl (Gefäßerweiterung) einschließlich Hautrötung
Übelkeit
Juckreiz
Frösteln

Gelegentlich:

laufende Nase
Halsschmerzen
Angstzustände
Verwirrtheit
allergieähnliche Reaktionen
Geschmacksverlust
Schwindel
Zittern
herabgesetzte Wahrnehmung von Sinnesreizen (insbesondere der Haut)
gestörte Geruchswahrnehmung
unwillkürliche Muskelkontraktionen
Sehstörungen
vermehrter Tränenfluss
Erregungsleitungsstörungen am Herzen (AV-Block ersten Grades)
beschleunigter Herzschlag
Störungen der elektrischen Erregungsleitung des Herzens (langes QT-Intervall)
Bluthochdruck
Schwellung und Thrombusbildung
Kältegefühl in den Gliedmaßen
Kurzatmigkeit
Husten
Erbrechen
Breachreiz
Durchfall
Bauchbeschwerden
Bauchschmerzen
Rachenschmerzen
Verdauungsstörungen
Mundtrockenheit
Blähungen
verminderte Empfindlichkeit der Lippen
vermehrte Speichelproduktion
analer Juckreiz

Nesselsucht
Hautrötung
Hautausschlag
vermehrtes Schwitzen
Muskelkrämpfe
Muskelspasmen
Genickschmerzen
Gliederschmerzen
Juckreiz im Genitalbereich
Brennen im Genitalbereich
Schmerzen
Schmerzen im Brustraum
Müdigkeit
Krankheitsgefühl
Schmerzen in der Leistengegend
Hitzegefühl
Schmerzen an der Injektionsstelle
Kältegefühl an der Injektionsstelle
Hautrötung an der Injektionsstelle
Blut im Urin
Eiweißspuren im Urin
Zucker im Urin
erhöhte Blutzuckerwerte
niedrige Kalziumwerte im Blut
Störungen im Mineralstoffhaushalt

Selten:

Hautentzündung
Harntraktinfektion
ungewöhnliche Träume
Sehen, Fühlen oder Hören von nicht vorhandenen Dingen
Appetitlosigkeit
Sehstörungen
ungewohntes Gefühl im Auge
Ohrenschmerzen
Herzrhythmusstörungen (Herzflattern, Vorhofflimmern),
Störungen der elektrischen Erregungsleitung der Herzkammern (Veränderungen der ST-Strecke/T-
Welle)
Brustschmerz
verlangsamer Herzschlag
Herzklopfen
Arterienverdickung aufgrund von Cholesterinablagerungen
niedriger Blutdruck
Atemnot
Gesichtsschwellung
Kaltschweißigkeit
Muskelverspannung
Gefühl der Schwere
Harndrang
Nierenschmerzen
häufiges Wasserlassen
Beckenschmerzen
Fieber
Schüttelfrost
Schwäche
Druckgefühl in der Brust

Thrombose an der Injektionsstelle,
blaue Flecken an der Injektionsstelle
Entzündung der Injektionsstelle
Brennen an der Injektionsstelle,
Flüssigkeitsaustritt an der Injektionsstelle in das umliegende Gewebe
Blutung an der Injektionsstelle
Juckreiz an der Injektionsstelle
Druckgefühl
Phantomschmerzen in den Gliedmaßen
niedrige oder erhöhte Kaliumwerte im Blut
erhöhte Natriumwerte im Blut

In Zusammenhang mit der Anwendung anderer gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurden Fälle von nephrogener systemischer Fibrose beobachtet (sie verursacht eine Verhärtung der Haut und kann auch Weichteile und innere Organe betreffen).

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Radiologen, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ABLAVAR AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie eine schwere Verfärbung, das Auftreten von Schwebstoffen oder ein defektes Behältnis bemerken.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Ablavar enthält

Der Wirkstoff ist Gadofosveset. 1 ml enthält 227 mg Gadofosveset äquivalent zu 244 mg/Milliliter (0,25 mmol/Milliliter) Gadofosveset Trinatriumsalz.
10 ml Lösung enthalten 2,27 g, 15 ml Lösung enthalten 3,41 g und 20 ml Lösung enthalten 4,54 g Gadofosveset in einer Durchstechflasche.

- Die sonstigen Bestandteile sind: Fosveset, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ablavar aussieht und Inhalt der Packung

Ablavar ist eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung in Durchstechflaschen aus Glas mit Gummistopfen und Aluminiumverschluss, einzeln in Kartons verpackt. Die Packungen beinhalten:

1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 10 ml Injektionslösung (in 10-ml-Durchstechflaschen aus Glas)
1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 15 ml Injektionslösung (in 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas)
1, 5 oder 10 Durchstechflaschen mit 20 ml Injektionslösung (in 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Zulassungsinhaber und Hersteller

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire RG40 4LJ, Vereinigtes Königreich
Tel.: +44 (0) 1252 842255

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Detaillierte Informationen über dieses Produkt stehen auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur, <http://www.ema.europa.eu>, zur Verfügung

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vor der Verabreichung von Ablavar wird empfohlen, alle Patienten mittels Labortests auf Nierenfunktionsstörungen zu untersuchen.

Im Zusammenhang mit der Anwendung gadoliniumhaltiger Kontrastmittel wurden bei Patienten mit schwerer akuter oder chronischer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min /1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) beobachtet. Patienten, bei denen zur Zeit eine Lebertransplantation durchgeführt wird, sind aufgrund der hohen Inzidenz von akutem Nierenversagen in dieser Patientengruppe mit einem besonderen Risiko behaftet. Da die Möglichkeit besteht, dass NSF auch unter Ablavar auftreten kann, ist das Mittel bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation zu vermeiden, es sei denn, die diagnostischen Informationen sind wesentlich und mittels nicht-kontrastverstärkter MRT nicht zu beschaffen. Falls die Anwendung von Ablavar nicht vermieden werden kann, darf eine Dosierung von 0,03 mmol/kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Während einer Untersuchung darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund mangelnder Daten zur wiederholten Verabreichung sollten Ablavar-Injektionen nicht wiederholt werden, wenn nicht mindestens 7 Tage zwischen den Injektionen liegen.

Da die Nieren-Clearance von Gadofosveset bei älteren Patienten beeinträchtigt sein kann, ist eine Voruntersuchung von Patienten ab einem Alter von 65 Jahren besonders wichtig, um festzustellen, ob die Nierenfunktion gestört ist.

Eine Hämodialyse kurz nach Verabreichung von Ablavar kann bei Dialysepatienten sinnvoll sein, um Ablavar aus dem Körper zu eliminieren. Es gibt keine Hinweise, die dafür sprechen, dass die Initiierung einer Dialyse bei bisher nicht Dialyse-pflichtigen Patienten geeignet ist, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Ablavar darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Gadofosveset aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Die Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt wird oder Ablavar über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Verabreichung unterbrochen wird, sollte im Ermessen des Arztes und der stillenden Frau liegen.

Das mit den Durchstechflaschen gelieferte, abziehbare Nachverfolgungsetikett sollte auf der Krankenakte des Patienten angebracht werden, um eine genaue Nachverfolgung des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Es sollten ebenfalls Angaben zur verabreichten Dosis gemacht werden.

Ablavar wird gebrauchsfertig als klare, farblose bis schwach gelbliche wässrige Lösung geliefert.

Kontrastmittel dürfen im Falle starker Verfärbung, bei Vorhandensein von Partikeln oder bei beschädigtem Behältnis nicht verwendet werden.

Die Durchstechflaschen mit Ablavar sind nicht für die Entnahme mehrerer Dosen vorgesehen. Der Gummistopfen darf niemals häufiger als einmal durchstochen werden. Nach der Entnahme aus der Durchstechflasche ist dieses Arzneimittel umgehend zu verwenden.

Die in einem Untersuchungsgang nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen