

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORM, STÄRKE DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG UND INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Verabreichung</u>
DE - Deutschland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
DE - Deutschland	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlin	Gadograf	1 mmol/ml	Injektionslösung in Fertigspritze	Intravenöse Anwendung
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injektionslösung	Intravenöse Anwendung
ES - Spanien	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadograf	1 mmol/ml	Injektionslösung in Fertigspritze	Intravenöse Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON GADOBUTROL

1. Einleitung und Hintergrund

Gadograf enthält Gadobutrol, einen neutralen makrozyklischen Gadoliniumkomplex mit kontrastverstärkenden Eigenschaften, der zur Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet wird. Die MRT ist ein häufig angewandtes Verfahren zur Abklärung und Erkennung von diffusen Lebererkrankungen sowie zur weitergehenden Charakterisierung von fokalen Lebererkrankungen. Gd-basierte Kontrastmittel werden häufig vor der kontrastverstärkten dynamischen Leber-MRT verabreicht und können sowohl die Detektion als auch die Klassifikation fokaler Leberläsionen verbessern.

Bei Nierenerkrankungen haben MRT-Verfahren zunehmende Bedeutung erlangt, vor allem in Kombination mit einem Kontrastmittel, das die Beurteilung verschiedener Zustände der Nierenperfusion ermöglicht. Nach intravenöser Bolusinjektion von Gadograf können mit der MRT wichtige Informationen über eine Hyper- oder Hypoperfusion des Organs und Läsionen gewonnen werden, die eine bessere Differenzierung pathologischer Prozesse und die Charakterisierung der Nierenmasse sowie die Stadienbestimmung (Staging) renaler Neoplasmen erlauben.

Gadograf besteht aus unspezifischen, niedermolekularen, extrazellulären Gadoliniumchelaten und wird in der Formulierung 1,0 mmol Gadolinium/ml mit einer Osmolalität von 1603 mosmol/kg H₂O bei 37 °C dargereicht. Gadograf war das erste paramagnetische Kontrastmittel, das als 1,0-molare Lösung entwickelt wurde und somit ein kleineres Anwendungsvolumen in höherer Dosierung erfordert.

Gadograf 1,0 mmol/ml (Internationaler Freiname: Gadobutrol) wurde im Januar 2000 in Deutschland und nachfolgend im Juli 2001 über das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in Spanien zur „**Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen magnetischen Resonanztomographie**“ (MRT) zugelassen. Im November 2003 folgte eine Erweiterung der Produktkennzeichnung (Label Extension) um die Indikation „**Kontrastverstärkung bei der Magnet-Resonanz-Angiographie**“ (CE-MRA).

2. Befassungsverfahren

Im Juni 2005 begann ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Referenzmitgliedstaat für eine Typ-II-Änderung zur Hinzunahme des Anwendungsgebietes „**Kontrastverstärkte MRT anderer Körperregionen: Leber, Nieren**“ und der folgenden Dosierung, Art und Dauer der Anwendung: „**CE-MRT anderer Körperregionen: Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Dies entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0 M Lösung**“.

Das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung wurde am 9. Mai 2006 (Tag 221 des Verfahrens) mit der Zulassung der beantragten Indikation und Aufnahme der Ergebnisse von Leber- und Nierenbildgebungsstudien in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgeschlossen.

Im Gefolge der Zulassung erhob Spanien einen schwerwiegenden Einwand bezüglich des Wortlauts des Anwendungsgebietes, da Spanien der Ansicht war, dass die zugelassene Indikation weder der untersuchten Population in den beiden pivotalen Studien, die für diese Änderung der Zulassung von Gadograf vorgelegt wurden, noch den klinischen Bedingungen, unter denen Gadograf dieselbe diagnostische Genauigkeit wie das Vergleichspräparat gezeigt hat, entspricht.

Nach Abschluss des Verfahrens beantragte die spanische Behörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte beim CHMP ein Schiedsverfahren gemäß Artikel 36 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG.

Nach Prüfung der Begründung für das Verfahren forderte der CHMP auf seiner Plenarsitzung im Mai 2006 den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, auf den schwerwiegenden Einwand bezüglich der öffentlichen Gesundheit einzugehen, und verabschiedete eine Fragenliste. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die folgenden Fragen zu beantworten:

- 1) Die derzeitige Indikation entspricht weder der untersuchten Population in den beiden pivotalen Studien, die für diese Änderung der Zulassung von Gadograf vorgelegt wurden, noch den klinischen Bedingungen, unter denen Gadograf dieselbe diagnostische Genauigkeit wie das Vergleichspräparat gezeigt hat. Da nur Patienten mit dringendem Verdacht oder Hinweis auf eine fokale Erkrankung der Leber oder Nieren aufgrund anderer diagnostischer Untersuchungen oder histopathologischer Ergebnisse in die beiden pivotalen Studien aufgenommen wurden, muss das zugelassene Anwendungsgebiet der untersuchten Population entsprechen und darf nicht allgemein für jeden Patienten gelten, der einer kontrastverstärkten MRT der Leber oder Nieren unterzogen wird. Darüber hinaus sollte der Wortlaut der Indikation auch die klinische Situation berücksichtigen, in der Gadograf dieselbe diagnostische Genauigkeit wie das Vergleichspräparat gezeigt hat, d. h. zur korrekten Lokalisierung von mindestens einer malignen Leber- bzw. Nierenläsion bei einem Patienten unter Verwendung von kombinierten Prä- und Postkontrast-MRT-Aufnahmen.
“Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) zur korrekten Lokalisation maligner Leber- oder Nierenläsionen bei Patienten, bei denen aufgrund von anderen diagnostischen Untersuchungen oder histopathologischen Befunden ein dringender Verdacht oder Hinweis auf eine fokale Leber- oder Nierenerkrankung besteht.”
- 2) Das beantragte Anwendungsgebiet kann nicht für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren genehmigt werden, weil die eingereichten pivotalen Studien keine Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Gadograf zur Kontrastverstärkung der MRT bei dieser Population enthalten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss den folgenden Satz in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufnehmen:
“Gadograf wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.”
- 3) Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird aufgefordert, Informationen über den klinischen Nutzen dieses Präparates für die beantragte Indikation (direkt oder indirekt) gemäß den Leitlinien zur Beurteilung von Diagnostika „Points to Consider on the Evaluation of Diagnostic Agents“ (CPMP/EWP/1119/98) vorzulegen. Eine der Voraussetzungen für die Zulassung eines Diagnostikums ist der Nachweis einer relevanten Auswirkung auf die Diagnostik in der klinischen Situation, in der der Test verwendet werden soll, es sei denn, diese Auswirkung kann indirekt oder aufgrund früherer Erkenntnisse aufgezeigt werden. Es ist nicht selbstverständlich, dass genaue diagnostische Informationen per se nützlich sind, weshalb der Zulassungsantrag belegen sollte, dass die Informationen klinisch von Nutzen sind, indem dieser Aspekt in den vorgelegten klinischen Studien direkt beurteilt oder durch frühere Erkenntnisse aus der publizierten wissenschaftlichen Literatur bestätigt wird.

3. Diskussion

Am 29. September 2006 reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen seine Antwort auf die Fragenliste des CHMP ein. In der Antwort räumte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bezüglich Frage 1) ein, dass die in den pivotalen Studien untersuchte Patientenpopulation in gewisser Weise eingeschränkt ist im Vergleich zu der zu erwartenden Gesamtpopulation der Patienten, die einer CE-MRT unterzogen wird, doch diese Einschränkungen sind auf methodische Anforderungen für den adäquaten Nachweis der diagnostischen Wirksamkeit der Gadograf-verstärkten MRT in den pivotalen Studien zurückzuführen. In Bezug auf Frage 2) räumte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein, dass Gadograf bei Patienten unter 18 Jahren nicht ausreichend auf seine genehmigten Indikationen (einschließlich der neuen Indikation “kontrastverstärkte MRT von Leber und Nieren”) untersucht worden ist.

Nach Prüfung der von den Berichterstattern bewerteten Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen verabschiedete der CHMP am 16. November 2006 ein Ersuchen um zusätzliche Informationen, in dem der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert wurde, auf die Frage des klinischen Nutzens näher einzugehen und zu einer vorgeschlagenen Formulierung für die Indikation im Abschnitt 4.1 und die Dosierung in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Stellung zu nehmen.

In seiner Antwort ging der MAH auf die Frage des klinischen Nutzens ein, indem er die Gadograf-verstärkte MRT mit der Magnevist-verstärkten MRT verglich und die diagnostische Wirksamkeit von Gadograf betonte. Darüber hinaus war der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit dem vom CHMP vorgeschlagenen folgenden Wortlaut einverstanden:

Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete):

“Kontrastverstärkte MRT der Leber oder Nieren bei Patienten mit dringendem Verdacht oder Hinweisen auf fokale Läsionen zur Klassifizierung dieser Läsionen als gutartig oder bösartig.”

Abschnitt 4.2 (Dosierung):

“Gadograf wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit..”

4. Schlussfolgerungen

Da die Frage des klinischen Nutzens zufrieden stellend geklärt wurde und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit dem vorgeschlagenen Wortlaut einverstanden war, lassen nach Ansicht des CHMP die vorgelegten Daten die Schlussfolgerung zu, dass auf der Grundlage der pivotalen klinischen Studien zum Vergleich der Gadograf-verstärkten und der Magnevist-verstärkten MRT die diagnostische Wirksamkeit von Gadograf für die Klassifikation fokaler Leber- oder Nierenläsionen als gutartig oder bösartig sowie die klinische Sicherheit von Gadograf hinreichend belegt ist.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat die Abschnitte 4.1 und 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wie vom CHMP gefordert aktualisiert.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung nachstehender Gründe –

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 36 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG in ihrer geänderten Fassung für Gadograf und damit verbundene Bezeichnungen, die in Anhang I aufgeführt sind.
- Der CHMP empfahl, das zusätzliche Anwendungsgebiet ***“Kontrastverstärkte MRT der Leber oder Nieren bei Patienten mit dringendem Verdacht oder Hinweisen auf fokale Läsionen zur Klassifizierung dieser Läsionen als gutartig oder bösartig”*** für Gadograf zu genehmigen –

hat der CHMP die Änderung (Erweiterung des Anwendungsgebietes) der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Gadograf und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die in Anhang III enthalten ist, empfohlen.

ANHANG III

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 604,72 mg Gadobutrol (entsprechend 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Physikochemische Eigenschaften:

Osmolalität bei 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskosität bei 37 °C: 4,96 mPa·s

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).

Kontrastverstärkte MRT der Leber oder Nieren bei Patienten mit nachgewiesenen fokalen Läsionen oder bei dringendem Verdacht auf solche, um diese als benigne oder maligne zu klassifizieren.

Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie (CE-MRA).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Gadograf sollte nur von Ärzten angewendet werden, die auf dem Gebiet der klinischen MRT-Praxis erfahren sind.

- **Allgemeine Informationen**

Die benötigte Dosis wird intravenös als Bolusinjektion appliziert. Unmittelbar danach kann die kontrastverstärkte MRT beginnen (kurze Zeit nach der Injektion, je nach verwendeter Pulssequenz und Untersuchungsprotokoll).

Optimale Kontraste werden während des arteriellen First-pass bei der CE-MRA und innerhalb eines Zeitraums von ca. 15 Minuten nach Injektion von Gadograf bei ZNS-Anwendungen beobachtet (abhängig von der Art der Läsion/Gewebeart). Die Kontrastverstärkung von Gewebe bleibt im Allgemeinen bis zu 45 Minuten nach der Injektion von Gadograf bestehen.

T₁-gewichtete Aufnahmesequenzen sind besonders geeignet für die kontrastverstärkten Untersuchungen.

Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen. Nach Applikationsende sollte der Patient noch mindestens über eine halbe Stunde beobachtet werden, weil die Mehrzahl der Nebenwirkungen erfahrungsgemäß innerhalb dieser Zeit auftritt.

- Dosierung
- Erwachsene

ZNS-Anwendungen:

Die empfohlene Dosis beim Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Das entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0-M-Lösung.

Besteht trotz unauffälligem MRT-Befund ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion oder könnten genauere Informationen Auswirkungen auf die Therapie des Patienten besitzen, so kann innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Injektion eine zweite Dosis von maximal 0,2 mmol/kg KG verabreicht werden.

Kontrastverstärkte MRT der Leber und Nieren:

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Das entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0-M-Lösung.

Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRA):

Darstellung von einem Bildfeld (FOV): 7,5 ml bei einem Körpergewicht unter 75 kg; 10 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg oder darüber (entspricht 0,1-0,15 mmol/kg KG).

Darstellung von mehr als einem Bildfeld (FOV): 15 ml bei einem Körpergewicht unter 75 kg; 20 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg oder darüber (entspricht 0,2-0,3 mmol/kg KG).

- Pädiatrische Patienten

Gadograf wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gadograf sollte bei Patienten mit unbehandelter Hypokaliämie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzkreislauferkrankung darf Gadograf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden, da bisher nur wenige Daten zur Verfügung stehen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Gadograf ist geboten

- bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese,
- bei Patienten, die bereits mit Rhythmusstörungen auf repolarisationsverlängernde Arzneimittel reagiert haben,
- bei Patienten, die mit einem repolarisationsverlängernden Arzneimittel behandelt werden wie z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol).

Die Möglichkeit, dass Gadograf bei einzelnen Patienten Torsades-des-pointes-Arrhythmien auslösen kann, ist nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Da die Ausscheidung des Kontrastmittels bei erheblich eingeschränkter Nierenfunktion verzögert ist, müssen bei diesen Patienten Nutzen und Risiko sehr sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. In sehr schwerwiegenden Fällen ist es ratsam, Gadograf durch extrakorporale Hämodialyse aus dem Körper zu entfernen, wobei mindestens 3 Dialysesitzungen innerhalb von 5 Tagen nach der Verabreichung durchgeführt werden sollten.

In klinischen Studien mit begrenzter Patientenzahl wurde keine Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet. Es liegen zu wenige Daten vor, um die Möglichkeit einer renalen Toxizität oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion auszuschließen.

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomographie, insbesondere der Ausschluss ferromagnetischer Materialien, gelten auch für die Anwendung von Gadograf.

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie sie auch von anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bekannt sind, wurden auch nach Anwendung von Gadograf beobachtet. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollen entsprechende Arzneimittel und Ausrüstung (z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Bei Patienten mit allergischer Veranlagung muss vor einer Entscheidung zur Anwendung von Gadograf eine besonders sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. In seltenen Fällen wurden verzögert (nach Stunden oder Tagen) auftretende anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist bei Patienten mit herabgesetzter Krampfschwelle besonders vorsichtig vorzugehen.

Bei der Injektion von Gadograf in Venen mit kleinem Lumen, kann es zu unerwünschten Reaktionen wie Rötung und Schwellung kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gadobutrol während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien führte die wiederholte Verabreichung von Gadobutrol nur in maternal toxischen Dosierungen (8-17faches der diagnostischen Dosen) zu einer verzögerten Embryonalentwicklung und erhöhten embryonalen Letalität, Teratogenität wurde nicht beobachtet. Das potentielle Risiko einer einmaligen Anwendung am Menschen ist nicht bekannt.

Gadograf darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Für den Menschen liegen bisher noch keine Untersuchungen zum Übergang von Gadograf in die Muttermilch vor.

Kleine Mengen Gadobutrol gehen bei Tieren in die Muttermilch über (weniger als 0,01 % der verabreichten Dosis). Daher sollte mindestens 24 Stunden nach der Gabe von Gadobutrol nicht gestillt werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind „selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)“ bis „gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)“.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erfahrung an mehr als 2.900 Patienten)		Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Zulassung
System- organklasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Herz- erkrankungen			Herzstillstand, Tachykardie

	Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erfahrung an mehr als 2.900 Patienten)		Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Zulassung
System- organklasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesie, Dysgeusie	Parosmie	Bewusstseinsverlust, Konvulsion
Augen- erkrankungen			Konjunktivitis, Augenlidödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemstillstand, Bronchospasmus, Zyanose, oropharyngeale Schwellung, Husten, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit/ Brechreiz	Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Urtikaria, Rash	Gesichtsödem, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Gefaess- erkrankungen	Vasodilatation	Hypotonie	Kreislaufkollaps, Flushing
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Schmerz an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle		Hitzegefühl, Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide Reaktionen	Anaphylaktoider Schock

Zusätzliche Informationen zur Sicherheit:

Kurzzeitige leichte bis mittlere Kälte- oder Wärmegefühle bzw. Schmerzen an der Injektionsstelle im Zusammenhang mit der Venenpunktion oder der Injektion des Kontrastmittels wurden gelegentlich beobachtet.

Bei paravaskulärer Injektion kann Gadograf Schmerzen im Gewebe verursachen, die mehrere Minuten anhalten können.

Über Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Rash, Vasodilatation) mit zumeist leichter bis mittlerer Stärke wurde gelegentlich berichtet. In seltenen Fällen kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock kommen. Verzögerte anaphylaktoide Reaktionen (nach Stunden bis Tagen) wurden selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit allergischer Disposition kommt es häufiger als bei anderen zu Überempfindlichkeitsreaktionen.

4.9 Überdosierung

Die höchste am Menschen getestete tägliche Einzeldosis betrug 1,5 mmol Gadobutrol/kg Körpergewicht. Während der klinischen Anwendung sind bisher keine Anzeichen einer Vergiftung als Folge einer Überdosis beobachtet worden.

Im Falle einer Überdosierung können Herzrhythmusstörungen aufgrund eines möglichen Effektes von Gadograf auf die kardiale Repolarisation auftreten. Als Vorsichtsmaßnahme werden ein Monitoring der Herzfunktion (einschließlich EKG) sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Bei Überdosierung kann Gadograf durch extrakorporale Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel, ATC-Code: V08C A09

Die kontrastgebende Wirkung beruht auf Gadobutrol, einem nichtionischen Komplex aus Gadolinium(III) und dem makrozyklischen Liganden Dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecantrissäure (Butrol).

Gadobutrol führt bei den klinisch empfohlenen Dosierungen zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Protonen des Gewebewassers. Bei 0,47 T (20 MHz), pH 7 und 40 °C beträgt die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität), ermittelt aus der Beeinflussung der Spin-Gitter-Relaxationszeit (T₁) in wässriger Lösung, etwa 3,6 l·mmol⁻¹ s⁻¹, und die Spin-Spin-Relaxationszeit (T₂) liegt bei rund 4 l·mmol⁻¹ s⁻¹. Die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität) zeigt nur eine geringe Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes im Bereich von 0,47 bis 2,0 Tesla.

Gadobutrol passiert nicht die intakte Blut-Hirnschranke und reichert sich daher nicht in gesundem Gehirngewebe oder in Läsionen mit normaler Blut-Hirnschranke an. Bei hohen lokalen Gewebekonzentrationen von Gadobutrol führt der T₂-Effekt zu einer Abnahme der Signalintensität.

In einer entscheidenden Leberstudie der Phase III betrug die Sensitivität bei der Anwendung von Gadograf im Durchschnitt 79 % bei kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT. Die Spezifität für die Detektion und die Klassifizierung von Leberläsionen mit Verdacht auf Malignität betrug 81 % (patientenbasierte Analyse).

In einer entscheidenden Nierenstudie der Phase III betrug die Sensitivität für die Klassifizierung maligner und benigner Nierenläsionen im Durchschnitt 91 % (patientenbasierte Analyse) und 85 % (läsionsbasierte Analyse). Die Spezifität betrug im Durchschnitt 52 % bei patientenbasierter Analyse und 82 % bei läsionsbasierter Analyse.

Bei Anwendung von Gadograf betrug der Anstieg der Sensitivität von Präkontrast- hin zu kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT 33 % in der Leberstudie (patientenbasierte Analyse) und 18 % in der Nierenstudie (patientenbasierte sowie läsionsbasierte Analyse). Der Anstieg der Spezifität von Präkontrast- hin zu kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT betrug in der Leberstudie 9 % (patientenbasierte Analyse), während in der Nierenstudie kein Anstieg der Spezifität beobachtet wurde (patientenbasierte als auch läsionsbasierte Analyse).

Alle Ergebnisse sind Durchschnittswerte aus Studien mit verblindeten Beurteilern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Gadobutrol rasch im Extrazellulärraum verteilt. Die Substanz weist keine nennenswerte Bindung an Plasmaproteine auf.

Die beim Menschen gemessene Pharmakokinetik war proportional zur verabreichten Dosis. Bis zu einer Dosis von 0,4 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht sank der Plasmaspiegel nach einer frühen Verteilungsphase mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 1,8 Stunden (1,3 bis 2,1 Stunden), identisch mit der renalen Ausscheidungsrate. Bei einer Dosis von 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht betrug die Konzentration von Gadobutrol im Plasma 2 Minuten nach Injektion durchschnittlich 0,59 mmol/l und nach 60 Minuten 0,3 mmol/l. Innerhalb der ersten 2 Stunden wurden mehr als 50% und innerhalb von 12 Stunden mehr als 90 % (bzw. 92 %) der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Innerhalb von 72 Stunden nach Injektion betrug die Ausscheidung im Urin durchschnittlich $100,3 \pm 2,6$ % der verabreichten Dosis von 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht. Die renale Clearance von Gadobutrol beträgt bei Gesunden 1,1 bis 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ und ist vergleichbar mit der renalen Clearance von Inulin, was darauf hinweist, dass Gadobutrol vorwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Weniger als 0,1 % der verabreichten Dosis wurde über die Faeces ausgeschieden. Weder im Plasma noch im Urin konnten Metaboliten nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In reproduktionstoxikologischen Studien führte die wiederholte Verabreichung nur bei maternal toxischen Dosen (das 8-17fache der diagnostischen Dosis) zu einer Verzögerung der Embryonalentwicklung bei Ratten und zu einem Anstieg der Embryonalfetalität bei Affen und Kaninchen. Es ist nicht bekannt, ob diese Effekte auch bei einmaliger Verabreichung auftreten können.

Kardiovaskuläre Wirkungen wurden in Studien an Hunden beobachtet. Die angewendeten Dosen des Wirkstoffs waren dabei vergleichbar (0,25 mmol/kg) bzw. höher (1,25 mmol/kg) als die maximale diagnostische Dosierung beim Menschen. Die kardiovaskulären Effekte zeigten sich dosisabhängig in Form einer vorübergehenden Blutdruckerhöhung (5 % bzw. 10 % über den Kontrollwerten nach Gabe einer Kochsalzlösung) und Zunahme der myokardialen Kontraktilität (5 % bzw. 16 % über den Kontrollwerten nach Gabe einer Kochsalzlösung).

Sowohl pharmakologische Studien zur kardiovaskulären Sicherheit als auch klinische Phase-I-Studien ergaben Hinweise, dass Gadograf nach Applikation von 3- bis 8fach höheren Dosen als üblicherweise beim Menschen angewandt ein Potential zur Blockade von kardialen Kaliumkanälen sowie einen Effekt auf die kardiale Repolarisation besitzt. Die Möglichkeit, dass Gadograf bei einzelnen Patienten Torsades-des-pointes-Arrhythmien auslösen könnte, kann folglich nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calcobutrol-Natrium
Trometamol
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der verkaufsfertigen Packung:
3 Jahre

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:

Die nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen. Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung konnte für einen Zeitraum von 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die Lösung sofort verbraucht werden. Wird die Lösung nicht gleich angewendet, verantwortet der Anwender die Dauer und Bedingungen einer Aufbewahrung. Wenn die Packung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen geöffnet wurde, sollte die Aufbewahrung eine Dauer von 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

Für die Anwendung der 65-ml-Infusionsflasche gilt:

Nach dem Öffnen der Infusionsflasche unter aseptischen Bedingungen bleibt die Lösung für die Dauer von mindestens 8 Stunden bei Raumtemperatur stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Spezielle Lagerungsbedingungen für sterile Produkte nach Anbruch werden in Abschnitt 6.3 beschrieben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Chlorobutylelastomer) und einer Bördelkappe aus Reinaluminium, innen und außen lackiert, mit 7,5 ml, 15 ml oder 30 ml Injektionslösung.

1 Infusionsflasche (Typ-II-Glas) mit einem Stopfen (Chlorobutylelastomer) und einer Bördelkappe aus Reinaluminium, innen und außen lackiert, mit 65 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen:

1 und 10 Durchstechflaschen

1 und 10 Infusionsflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel sollte vor Anwendung visuell überprüft werden.

Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln oder defektem Behältnis soll Gadograf nicht angewendet werden.

Gadograf sollte erst unmittelbar vor der Untersuchung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen werden. Nach einem Untersuchungsgang verbleibendes Gadograf ist zu verwerfen.

Bei Anwendung der Infusionsflasche zu 65 ml gelten zusätzlich folgende Hinweise:

Das Kontrastmittel darf nur in Verbindung mit einem Injektomaten verwendet werden. Der Schlauchanteil vom Injektomaten zum Patienten (Patientenschlauch) muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden. In der Flasche verbleibende Reste der Kontrastmittellösung sowie Anschlussschläuche und alle Einmalartikel des Injektorsystems sind nach Ablauf von 8 Stunden zu verwerfen. Ergänzende Vorgaben des jeweiligen Geräteherstellers sind unbedingt zu beachten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: [ist national auszufüllen]

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 604,72 mg Gadobutrol (entsprechend 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Physikochemische Eigenschaften:

Osmolalität bei 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viskosität bei 37 °C: 4,96 mPa·s

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritzen

Klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).

Kontrastverstärkte MRT der Leber oder Nieren bei Patienten mit nachgewiesenen fokalen Läsionen oder dringendem Verdacht auf solche, um diese als benigne oder maligne zu klassifizieren.

Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie (CE-MRA).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Gadograf sollte nur von Ärzten angewendet werden, die auf dem Gebiet der klinischen MRT-Praxis erfahren sind.

• Allgemeine Informationen

Die benötigte Dosis wird intravenös als Bolusinjektion appliziert. Unmittelbar danach kann die kontrastverstärkte MRT beginnen (kurze Zeit nach der Injektion, je nach verwendeter Pulssequenz und Untersuchungsprotokoll).

Optimale Kontraste werden während des arteriellen First-pass bei der CE-MRA und innerhalb eines Zeitraums von ca. 15 Minuten nach Injektion von Gadograf bei ZNS-Anwendungen beobachtet (abhängig von der Art der Läsion/Gewebeart). Die Kontrastverstärkung von Gewebe bleibt im Allgemeinen bis zu 45 Minuten nach der Injektion von Gadograf bestehen.

T₁-gewichtete Aufnahmesequenzen sind besonders geeignet für die kontrastverstärkten Untersuchungen.

Intravasale Kontrastmittelgaben sind möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen. Nach Applikationsende sollte der Patient noch mindestens über eine halbe Stunde beobachtet werden, weil die Mehrzahl der Nebenwirkungen erfahrungsgemäß innerhalb dieser Zeit auftritt.

- Dosierung
- Erwachsene

ZNS-Anwendungen:

Die empfohlene Dosis beim Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Das entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0-M-Lösung.

Besteht trotz unauffälligem MRT-Befund ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion oder könnten genauere Informationen Auswirkungen auf die Therapie des Patienten besitzen, so kann innerhalb von 30 Minuten nach der ersten Injektion eine zweite Dosis von maximal 0,2 mmol/kg KG verabreicht werden.

Kontrastverstärkte MRT der Leber und Nieren:

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen beträgt 0,1 mmol pro Kilogramm Körpergewicht (mmol/kg KG). Das entspricht 0,1 ml/kg KG der 1,0-M-Lösung.

Kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie (CE-MRA):

Darstellung von einem Bildfeld (FOV): 7,5 ml bei einem Körpergewicht unter 75 kg; 10 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg oder darüber (entspricht 0,1-0,15 mmol/kg KG).

Darstellung von mehr als einem Bildfeld (FOV): 15 ml bei einem Körpergewicht unter 75 kg; 20 ml bei einem Körpergewicht von 75 kg oder darüber (entspricht 0,2-0,3 mmol/kg KG).

- Pädiatrische Patienten

Gadograf wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gadograf sollte bei Patienten mit unbehandelter Hypokaliämie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzkreislauferkrankung darf Gadograf nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden, da bisher nur wenige Daten zur Verfügung stehen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Gadograf ist geboten

- bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese,
- bei Patienten, die bereits mit Rhythmusstörungen auf repolarisationsverlängernde Arzneimittel reagiert haben,
- bei Patienten, die mit einem repolarisationsverlängernden Arzneimittel behandelt werden wie z. B. Klasse-III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol).

Die Möglichkeit, dass Gadograf bei einzelnen Patienten Torsades-des-pointes-Arrhythmien auslösen kann, ist nicht auszuschließen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Da die Ausscheidung des Kontrastmittels bei erheblich eingeschränkter Nierenfunktion verzögert ist, müssen bei diesen Patienten Nutzen und Risiko sehr sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. In sehr schwerwiegenden Fällen ist es ratsam, Gadograf durch extrakorporale Hämodialyse aus dem Körper zu entfernen, wobei mindestens 3 Dialysesitzungen innerhalb von 5 Tagen nach der Verabreichung durchgeführt werden sollten.

In klinischen Studien mit begrenzter Patientenzahl wurde keine Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet. Es liegen zu wenige Daten vor, um die Möglichkeit einer renalen Toxizität oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion auszuschließen.

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanztomographie, insbesondere der Ausschluss ferromagnetischer Materialien, gelten auch für die Anwendung von Gadograf.

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie sie auch von anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bekannt sind, wurden auch nach Anwendung von Gadograf beobachtet. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollen entsprechende Arzneimittel und Ausrüstung (z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Bei Patienten mit allergischer Veranlagung muss vor einer Entscheidung zur Anwendung von Gadograf eine besonders sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. In seltenen Fällen wurden verzögert (nach Stunden oder Tagen) auftretende anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist bei Patienten mit herabgesetzter Krampfschwelle besonders vorsichtig vorzugehen.

Bei der Injektion von Gadograf in Venen mit kleinem Lumen, kann es zu unerwünschten Reaktionen wie Rötung und Schwellung kommen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Gadobutrol während der Schwangerschaft vor. In tierexperimentellen Studien führte die wiederholte Verabreichung von Gadobutrol nur in maternal toxischen Dosierungen (8-17faches der diagnostischen Dosen) zu einer verzögerten Embryonalentwicklung und erhöhten embryonalen Letalität, Teratogenität wurde nicht beobachtet. Das potentielle Risiko einer einmaligen Anwendung am Menschen ist nicht bekannt.

Gadograf darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Für den Menschen liegen bisher noch keine Untersuchungen zum Übergang von Gadograf in die Muttermilch vor.

Kleine Mengen Gadobutrol gehen bei Tieren in die Muttermilch über (weniger als 0,01 % der verabreichten Dosis). Daher sollte mindestens 24 Stunden nach der Gabe von Gadobutrol nicht gestillt werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind „selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)“ bis „gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)“.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erfahrung an mehr als 2.900 Patienten)		Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Zulassung
System- organklasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Herz- erkrankungen			Herzstillstand, Tachykardie

	Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erfahrung an mehr als 2.900 Patienten)		Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Zulassung
System- organklasse	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Selten ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesie, Dysgeusie	Parosmie	Bewusstseinsverlust, Konvulsion
Augen- erkrankungen			Konjunktivitis, Augenlidödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Atemstillstand, Bronchospasmus, Zyanose, oropharyngeale Schwellung, Husten, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit/ Brechreiz	Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria, Rash	Gesichtsödem, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Gefaess- erkrankungen	Vasodilatation	Hypotonie	Kreislaufkollaps, Flushing
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort	Schmerz an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle		Hitzegefühl, Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide Reaktionen	Anaphylaktoider Schock

Zusätzliche Informationen zur Sicherheit:

Kurzzeitige leichte bis mittlere Kälte- oder Wärmegefühle bzw. Schmerzen an der Injektionsstelle im Zusammenhang mit der Venenpunktion oder der Injektion des Kontrastmittels wurden gelegentlich beobachtet.

Bei paravaskulärer Injektion kann Gadograf Schmerzen im Gewebe verursachen, die mehrere Minuten anhalten können.

Über Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Rash, Vasodilatation) mit zumeist leichter bis mittlerer Stärke wurde gelegentlich berichtet. In seltenen Fällen kann es zu anaphylaktoiden Reaktionen bis hin zum Schock kommen. Verzögerte anaphylaktoide Reaktionen (nach Stunden bis Tagen) wurden selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit allergischer Disposition kommt es häufiger als bei anderen zu Überempfindlichkeitsreaktionen.

4.9 Überdosierung

Die höchste am Menschen getestete tägliche Einzeldosis betrug 1,5 mmol Gadobutrol/kg Körpergewicht. Während der klinischen Anwendung sind bisher keine Anzeichen einer Vergiftung als Folge einer Überdosis beobachtet worden.

Im Falle einer Überdosierung können Herzrhythmusstörungen aufgrund eines möglichen Effektes von Gadograf auf die kardiale Repolarisation auftreten. Als Vorsichtsmaßnahme werden ein Monitoring der Herzfunktion (einschließlich EKG) sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Bei Überdosierung kann Gadograf durch extrakorporale Dialyse aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel, ATC-Code: V08C A09

Die kontrastgebende Wirkung beruht auf Gadobutrol, einem nichtionischen Komplex aus Gadolinium(III) und dem makrozyklischen Liganden Dihydroxy-hydroxymethylpropyl-tetraazacyclododecantriessigsäure (Butrol).

Gadobutrol führt bei den klinisch empfohlenen Dosierungen zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Protonen des Gewebewassers. Bei 0,47 T (20 MHz), pH 7 und 40 °C beträgt die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität), ermittelt aus der Beeinflussung der Spin-Gitter-Relaxationszeit (T₁) in wässriger Lösung, etwa 3,6 l·mmol⁻¹ s⁻¹, und die Spin-Spin-Relaxationszeit (T₂) liegt bei rund 4 l·mmol⁻¹ s⁻¹. Die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität) zeigt nur eine geringe Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes im Bereich von 0,47 bis 2,0 Tesla.

Gadobutrol passiert nicht die intakte Blut-Hirnschranke und reichert sich daher nicht in gesundem Gehirngewebe oder in Läsionen mit normaler Blut-Hirnschranke an. Bei hohen lokalen Gewebekonzentrationen von Gadobutrol führt der T₂-Effekt zu einer Abnahme der Signalintensität.

In einer entscheidenden Leberstudie der Phase III betrug die Sensitivität bei der Anwendung von Gadograf im Durchschnitt 79 % bei kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT. Die Spezifität für die Detektion und die Klassifizierung von Leberläsionen mit Verdacht auf Malignität betrug 81 % (patientenbasierte Analyse).

In einer entscheidenden Nierenstudie der Phase III betrug die Sensitivität für die Klassifizierung maligner und benigner Nierenläsionen im Durchschnitt 91 % (patientenbasierte Analyse) und 85 % (läsionsbasierte Analyse). Die Spezifität betrug im Durchschnitt 52 % bei patientenbasierter Analyse und 82 % bei läsionsbasierter Analyse.

Bei Anwendung von Gadograf betrug der Anstieg der Sensitivität von Präkontrast- hin zu kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT 33 % in der Leberstudie (patientenbasierte Analyse) und 18 % in der Nierenstudie (patientenbasierte sowie läsionsbasierte Analyse). Der Anstieg der Spezifität von Präkontrast- hin zu kombinierter Prä- und Postkontrast-MRT betrug in der Leberstudie 9 % (patientenbasierte Analyse), während in der Nierenstudie kein Anstieg der Spezifität beobachtet wurde (patientenbasierte als auch läsionsbasierte Analyse).

Alle Ergebnisse sind Durchschnittswerte aus Studien mit verblindeten Beurteilern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion wird Gadobutrol rasch im Extrazellulärraum verteilt. Die Substanz weist keine nennenswerte Bindung an Plasmaproteine auf.

Die beim Menschen gemessene Pharmakokinetik war proportional zur verabreichten Dosis. Bis zu einer Dosis von 0,4 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht sank der Plasmaspiegel nach einer frühen Verteilungsphase mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 1,8 Stunden (1,3 bis 2,1 Stunden), identisch mit der renalen Ausscheidungsrate. Bei einer Dosis von 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht betrug die Konzentration von Gadobutrol im Plasma 2 Minuten nach Injektion durchschnittlich 0,59 mmol/l und nach 60 Minuten 0,3 mmol/l. Innerhalb der ersten 2 Stunden wurden mehr als 50 % und innerhalb von 12 Stunden mehr als 90 % (bzw. 92 %) der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Innerhalb von 72 Stunden nach Injektion betrug die Ausscheidung im Urin durchschnittlich $100,3 \pm 2,6$ % der verabreichten Dosis von 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht. Die renale Clearance von Gadobutrol beträgt bei Gesunden 1,1 bis 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ und ist vergleichbar mit der renalen Clearance von Inulin, was darauf hinweist, dass Gadobutrol vorwiegend durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird. Weniger als 0,1 % der verabreichten Dosis wurde über die Faeces ausgeschieden. Weder im Plasma noch im Urin konnten Metaboliten nachgewiesen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In reproduktionstoxikologischen Studien führte die wiederholte Verabreichung nur bei maternal toxischen Dosen (das 8-17fache der diagnostischen Dosis) zu einer Verzögerung der Embryonalentwicklung bei Ratten und zu einem Anstieg der Embryonalfetalität bei Affen und Kaninchen. Es ist nicht bekannt, ob diese Effekte auch bei einmaliger Verabreichung auftreten können.

Kardiovaskuläre Wirkungen wurden in Studien an Hunden beobachtet. Die angewendeten Dosen des Wirkstoffs waren vergleichbar (0,25 mmol/kg) bzw. höher (1,25 mmol/kg) als die maximale diagnostische Dosierung beim Menschen. Die kardiovaskulären Effekte zeigten sich dosisabhängig in Form einer vorübergehenden Blutdruckerhöhung (5 % bzw. 10 % über den Kontrollwerten nach Gabe einer Kochsalzlösung) und Zunahme der myokardialen Kontraktilität (5 % bzw. 16 % über den Kontrollwerten nach Gabe einer Kochsalzlösung).

Sowohl pharmakologische Studien zur kardiovaskulären Sicherheit als auch klinische Phase-I-Studien ergaben Hinweise, dass Gadograf nach Applikation von 3- bis 8fach höheren Dosen als üblicherweise beim Menschen angewandt ein Potential zur Blockade von kardialen Kaliumkanälen sowie einen Effekt auf die kardiale Repolarisation besitzt. Die Möglichkeit, dass Gadograf bei einzelnen Patienten Torsades-des-pointes-Arrhythmien auslösen könnte, kann folglich nicht ausgeschlossen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calcobutrol-Natrium
Trometamol
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit in der verkaufsfertigen Packung:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Fertigspritze (Typ-I-Glas) zu 10 ml mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutylelastomer) und einer Verschlusskappe (Chlorobutylelastomer) enthält 5 ml, 7,5 ml oder 10 ml Injektionslösung.

Eine Fertigspritze (Typ-I-Glas) zu 17 ml mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutylelastomer) und einer Verschlusskappe (Chlorobutylelastomer) enthält 15 ml Injektionslösung.

Eine Fertigspritze (Typ-I-Glas) zu 20 ml mit einem Kolbenstopfen (Chlorobutylelastomer) und einer Verschlusskappe (Chlorobutylelastomer) enthält 20 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen:

1 und 5 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel sollte vor Anwendung visuell überprüft werden.

Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln oder defektem Behältnis soll Gadograf nicht angewendet werden.

Gadograf sollte erst unmittelbar vor der Untersuchung vorbereitet werden. Nach einem Untersuchungsgang verbleibendes Gadograf ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: [ist national auszufüllen]

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

[ist national auszufüllen]

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton / Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung
Gadobutrol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 604,72 mg Gadobutrol (entsprechend 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

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. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLSDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

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

Nach dem ersten Öffnen innerhalb 24 h verwenden (Aufbewahrung bei 2 - 8 °C).

[65 ml:]

Nach dem ersten Öffnen innerhalb 24 h (Aufbewahrung bei 2 - 8 °C) oder innerhalb 8 h (Aufbewahrung bei Raumtemperatur) verwenden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

Karton / Umkarton

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen
Gadobutrol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 604,72 mg Gadobutrol (entsprechend 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 157,25 mg Gadolinium).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

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. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNTINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

7,5 ml Durchstechflasche

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

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung
Gadobutrol
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}
Nach dem ersten Öffnen innerhalb 24 h verwenden (Aufbewahrung bei 2 - 8 °C).

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**Fertigspritzen (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Gadograf 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen
Gadobutrol
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {MM/JJJJ}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Gadograf 1,0 mmol/ml, Injektionslösung

Gadobutrol

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder die Person (an den Radiologen), der/die Ihnen Gadograf verabreicht, oder an 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 Radiologen.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist GADOGRAF und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Ihnen GADOGRAF verabreicht wird?
3. Wie ist GADOGRAF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GADOGRAF aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST GADOGRAF UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Gadograf ist ein Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT oder auch Kernspintomographie) von Gehirn, Wirbelsäule, Gefäßen, Leber und Nieren.

MRT ist eine Form der medizinisch-diagnostischen Bildgebung, die sich das Verhalten von Wassermolekülen in gesundem und erkranktem Gewebe zunutze macht. Das Prinzip beruht auf einem komplexen System von Magnetfeldern und Radiowellen. Computer registrieren die Aktivität und setzen diese in Bilder um.

Es handelt sich um eine Injektionslösung zur intravenösen Anwendung. Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR IHNEN GADOGRAF VERABREICHT WIRD?

GADOGRAF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Gadobutrol oder einen der sonstigen Bestandteile von Gadograf sind (siehe „Was Gadograf enthält“).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von GADOGRAF ist erforderlich,

- wenn Sie an einer Allergie (z. B. Heuschnupfen, Nesselausschlag) oder Asthma leiden oder jemals gelitten haben
- wenn es bei Ihnen schon einmal zu einer Reaktion gegenüber Kontrastmitteln gekommen ist
- wenn Ihre Nierenfunktion sehr stark beeinträchtigt ist
- wenn bei Ihnen eine schwere Erkrankung von Herz und Gefäßen vorliegt
- wenn Ihr Kaliumspiegel niedrig ist
- wenn Sie oder Mitglieder Ihrer Familie jemals Probleme mit der elektrischen Aktivität des Herzens, d.h. dem Herzrhythmus hatten (Long-QT-Syndrom)
- wenn es bei Ihnen nach der Einnahme von Arzneimitteln schon einmal zu Veränderungen von Herzrhythmus oder Herzschlag gekommen ist
- wenn Sie an Erkrankungen des Gehirns, die mit Anfällen einhergehen, oder sonstigen Erkrankungen des Nervensystems leiden

Wenn einer der genannten Umstände auf Sie zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, bevor Sie Gadograf erhalten. Dieser entscheidet daraufhin, ob die geplante Untersuchung stattfinden kann oder nicht.

- Nach Anwendung von Gadograf kann es zu allergieartigen Reaktionen kommen. Auch schwere Reaktionen sind möglich. Es wurden verzögert einsetzende Reaktionen beobachtet (nach Stunden oder Tagen) (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Herzschrittmacher haben oder wenn sich Eisen enthaltende Implantate oder Clips in Ihrem Körper befinden.
- Eine Anwendung von Gadograf wird bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Bei Anwendung von GADOGRAF mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Hierzu zählen vor allem Arzneimittel mit Auswirkungen auf Herzrhythmus oder Herzschlag.

Schwangerschaft und Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind oder sein könnten, da Gadograf während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn dies als dringend erforderlich angesehen wird. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie gegenwärtig stillen oder vorhaben zu stillen. Nach der Anwendung von Gadograf sollte über mindestens 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von GADOGRAF

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis (berechnet auf Grundlage der durchschnittlichen Dosis für eine 70 kg schwere Person), d.h. es ist im Wesentlichen ‚natriumfrei‘.

3. WIE IST GADOGRAF ANZUWENDEN?

Gadograf wird von einem Arzt unmittelbar vor der MRT-Untersuchung mit Hilfe einer kleinen Nadel in eine Vene gespritzt.

Nach der Injektion stehen Sie mindestens 30 Minuten lang unter Beobachtung.

Die für Sie geeignete Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und nach der zu untersuchenden Körperregion:

In der Regel ist eine einzelne Injektion von 0,1 Milliliter Gadograf je kg Körpergewicht ausreichend (d.h. die Dosis für eine 70 kg schwere Person würde bei 7 Millilitern liegen). Es kann eine Gesamtdosis von höchstens 0,3 Millilitern Gadograf je kg Körpergewicht angewendet werden.

Weitere Informationen über die Anwendung und Handhabung von Gadograf finden sich am Ende der Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von GADOGRAF erhalten haben, als Sie sollten:

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie von Ihrem Arzt eine Behandlung der in der Folge möglicherweise auftretenden Beschwerden. In manchen Fällen wird er die Funktion von Herz und Nieren überprüfen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Im Folgenden werden mögliche Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:

Gelegentlich: treten wahrscheinlich bei $\geq 1/1.000$, aber $< 1/100$ Patienten auf.

Selten: treten wahrscheinlich bei $\geq 1/10.000$, aber $< 1/1.000$ Patienten auf.

Nebenwirkungen, die vor der Zulassung von Gadograf im Rahmen von klinischen Studien beobachtet wurden:

Gelegentlich	Selten
Kopfschmerzen	Störungen des Geruchssinns
Schwindel	Probleme beim Atmen
Taubheitsgefühl und Kribbeln	Erbrechen
Störungen des Geschmackssinns	Nesselausschlag
Übelkeit/Brechreiz	Hautausschlag
Erweiterung der Blutgefäße	Niedriger Blutdruck
Schmerzen an der Injektionsstelle	Allergieartige Reaktion
Reaktion an der Injektionsstelle	

Während oder nach der Injektion von Gadograf wurden gelegentlich ein kurzzeitiges leichtes oder moderates Kälte- bzw. Wärmegefühl oder Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet.

Wenn Gadograf neben eine Vene injiziert wird, können bis zu mehrere Minuten anhaltende örtliche Schmerzen auftreten.

Weitere Nebenwirkungen, die seit der Zulassung von Gadograf gemeldet wurden:

Selten
Herzstillstand, beschleunigter Herzschlag
Verlust des Bewusstseins, Krämpfe
Bindehautentzündung, Schwellung (Ödem) des Augenlids
Probleme mit der Atmung (Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, Schwellung im Hals), Atemstillstand, Blaufärbung der Lippen, Husten, Niesen
Schwellung (Ödem) des Gesichts, übermäßiges Schwitzen, Juckreiz, Hautrötung
Ohnmacht, Gesichtsrötung („Flushing“)
Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein
Schwere allergieartige Reaktion (Schock)

Wie auch bei anderen Gadolinium enthaltenden Kontrastmitteln kann es in seltenen Fällen zu **allergieartigen Reaktionen** (Überempfindlichkeit und Anaphylaxie) einschließlich schweren Reaktionen (Schock) kommen, die eine sofortige medizinische Intervention erfordern. Leichte Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals, Husten, Juckreiz, Nasenlaufen, Niesen und Nesselausschlag können erste Anzeichen einer schweren Reaktion sein.

Wenn Sie eines dieser Zeichen an sich bemerken oder Probleme mit der Atmung haben, benachrichtigen Sie bitte sofort das Personal der MRT-Abteilung.

In seltenen Fällen wurden verzögerte, d. h. Stunden oder einige Tage nach der Anwendung von Gadograf auftretende allergieartige Reaktionen beobachtet. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Radiologen in Verbindung.

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 GADOGRAF AUFZUBEWAHREN?

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Gadograf nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis/Verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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 GADOGRAF enthält

- Der Wirkstoff ist: Gadobutrol 604,72 mg entsprechend 1 mmol/ml
- Die sonstigen Bestandteile sind: Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke

1 Durchstechflasche mit 7,5 ml Lösung enthält 4535 mg Gadobutrol.

1 Durchstechflasche mit 15 ml Lösung enthält 9070 mg Gadobutrol.

1 Durchstechflasche mit 30 ml Lösung enthält 18141 mg Gadobutrol.

1 Infusionsflasche mit 65 ml Lösung enthält 39307 mg Gadobutrol.

Wie GADOGRAF aussieht und Inhalt der Packung

Gadograf ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Die Packungen enthalten:

1 oder 10 Durchstechflaschen zur Injektion mit 7,5, 15 oder 30 ml Injektionslösung

1 oder 10 Infusionsflaschen mit 65 ml Injektionslösung (in 100-ml-Infusionsflaschen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

[ist national auszufüllen]

Hersteller:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlin, Deutschland
Telefon: +49 30 468-1111

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland	Gadograf
Spanien	Gadograf

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}. [ist national auszufüllen]

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

- Vor der Injektion:

Dieses Arzneimittel liegt als klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung vor. Vor der Anwendung in Augenschein nehmen.

Gadograf darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung eine starke Verfärbung aufweist, Partikel sichtbar sind oder wenn das Behältnis defekt ist.

- Handhabung:

Durchstechflaschen

Gadograf sollte erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen werden. Nach einem Untersuchungsgang verbleibendes Kontrastmittel ist zu verwerfen.

Behältnisse mit großem Volumen

Bei der Anwendung der Infusionsflasche zu 65 ml ist außerdem Folgendes zu beachten:

Das Kontrastmittel muss mit Hilfe eines Injektomaten verabreicht werden. Der vom Injektor zum Patienten führende Schlauch (Patientenschlauch) ist nach jeder Untersuchung auszutauschen.

Übrig gebliebene Kontrastmittellösung, die Anschlussschläuche sowie alle Einmalartikel des Injektorsystems sind binnen 8 Stunden zu verwerfen. Ergänzende Vorgaben des jeweiligen Geräteherstellers sind unbedingt zu beachten.

Nach einem Untersuchungsgang verbleibende Lösung ist in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

Weitere Informationen zur Anwendung von Gadograf finden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Gadograf 1,0 mmol/ml, Injektionslösung, Fertigspritze

Gadobutrol

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt oder die Person (an den Radiologen), der/die Ihnen Gadograf verabreicht, oder an 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 Radiologen.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist GADOGRAF und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Ihnen GADOGRAF verabreicht wird?
3. Wie ist GADOGRAF anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist GADOGRAF aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST GADOGRAF UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Gadograf ist ein Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT oder auch Kernspintomographie) von Gehirn, Wirbelsäule, Gefäßen, Leber und Nieren.

MRT ist eine Form der medizinisch-diagnostischen Bildgebung, die sich das Verhalten von Wassermolekülen in gesundem und erkranktem Gewebe zunutze macht. Das Prinzip beruht auf einem komplexen System von Magnetfeldern und Radiowellen. Computer registrieren die Aktivität und setzen diese in Bilder um.

Es handelt sich um eine Injektionslösung zur intravenösen Anwendung. Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR IHNEN GADOGRAF VERABREICHT WIRD?

GADOGRAF darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Gadobutrol oder einen der sonstigen Bestandteile von Gadograf sind (siehe „Was Gadograf enthält“).

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von GADOGRAF ist erforderlich,

- wenn Sie an einer Allergie (z. B. Heuschnupfen, Nesselausschlag) oder Asthma leiden oder jemals gelitten haben
- wenn es bei Ihnen schon einmal zu einer Reaktion gegenüber Kontrastmitteln gekommen ist
- wenn Ihre Nierenfunktion sehr stark beeinträchtigt ist
- wenn bei Ihnen eine schwere Erkrankung von Herz und Gefäßen vorliegt
- wenn Ihr Kaliumspiegel niedrig ist
- wenn Sie oder Mitglieder Ihrer Familie jemals Probleme mit der elektrischen Aktivität des Herzens, d.h. dem Herzrhythmus hatten (Long-QT-Syndrom)
- wenn es bei Ihnen nach der Einnahme von Arzneimitteln schon einmal zu Veränderungen von Herzrhythmus oder Herzschlag gekommen ist
- wenn Sie an Erkrankungen des Gehirns, die mit Anfällen einhergehen, oder sonstigen Erkrankungen des Nervensystems leiden

Wenn einer der genannten Umstände auf Sie zutrifft, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, bevor Sie Gadograf erhalten. Dieser entscheidet daraufhin, ob die geplante Untersuchung stattfinden kann oder nicht.

- Nach Anwendung von Gadograf kann es zu allergieartigen Reaktionen kommen. Auch schwere Reaktionen sind möglich. Es wurden verzögert einsetzende Reaktionen beobachtet (nach Stunden oder Tagen) (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie einen Herzschrittmacher haben oder wenn sich Eisen enthaltende Implantate oder Clips in Ihrem Körper befinden.
- Eine Anwendung von Gadograf wird bei Personen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Bei Anwendung von GADOGRAF mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Hierzu zählen vor allem Arzneimittel mit Auswirkungen auf Herzrhythmus oder Herzschlag.

Schwangerschaft und Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie schwanger sind oder sein könnten, da Gadograf während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn dies als dringend erforderlich angesehen wird. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie gegenwärtig stillen oder vorhaben zu stillen. Nach der Anwendung von Gadograf sollte über mindestens 24 Stunden auf das Stillen verzichtet werden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von GADOGRAF

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis (berechnet auf Grundlage der durchschnittlichen Dosis für eine 70 kg schwere Person), d.h. es ist im Wesentlichen ‚natriumfrei‘.

3. WIE IST GADOGRAF ANZUWENDEN?

Gadograf wird von einem Arzt unmittelbar vor der MRT-Untersuchung mit Hilfe einer kleinen Nadel in eine Vene gespritzt.

Nach der Injektion stehen Sie mindestens 30 Minuten lang unter Beobachtung.

Die für Sie geeignete Dosis richtet sich nach Ihrem Körpergewicht und nach der zu untersuchenden Körperregion:

In der Regel ist eine einzelne Injektion von 0,1 Milliliter Gadograf je kg Körpergewicht ausreichend (d.h. die Dosis für eine 70 kg schwere Person würde bei 7 Millilitern liegen). Es kann eine Gesamtdosis von höchstens 0,3 Millilitern Gadograf je kg Körpergewicht angewendet werden.

Weitere Informationen über die Anwendung und Handhabung von Gadograf finden sich am Ende der Packungsbeilage.

Wenn Sie eine größere Menge von GADOGRAF erhalten haben, als Sie sollten:

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung kommen, erhalten Sie von Ihrem Arzt eine Behandlung der in der Folge möglicherweise auftretenden Beschwerden. In manchen Fällen wird er die Funktion von Herz und Nieren überprüfen.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Im Folgenden werden mögliche Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit entsprechend folgender Kategorien aufgelistet:

Gelegentlich: treten wahrscheinlich bei $\geq 1/1.000$, aber $< 1/100$ Patienten auf.

Selten: treten wahrscheinlich bei $\geq 1/10.000$, aber $< 1/1.000$ Patienten auf.

Nebenwirkungen, die vor der Zulassung von Gadograf im Rahmen von klinischen Studien beobachtet wurden:

Gelegentlich	Selten
Kopfschmerzen	Störungen des Geruchssinns
Schwindel	Probleme beim Atmen
Taubheitsgefühl und Kribbeln	Erbrechen
Störungen des Geschmackssinns	Nesselausschlag
Übelkeit/Brechreiz	Hautausschlag
Erweiterung der Blutgefäße	Niedriger Blutdruck
Schmerzen an der Injektionsstelle	Allergieartige Reaktion
Reaktion an der Injektionsstelle	

Während oder nach der Injektion von Gadograf wurden gelegentlich ein kurzzeitiges leichtes oder moderates Kälte- bzw. Wärmegefühl oder Schmerzen an der Injektionsstelle beobachtet.

Wenn Gadograf neben eine Vene injiziert wird, können bis zu mehrere Minuten anhaltende örtliche Schmerzen auftreten.

Weitere Nebenwirkungen, die seit der Zulassung von Gadograf gemeldet wurden:

Selten
Herzstillstand, beschleunigter Herzschlag
Verlust des Bewusstseins, Krämpfe
Bindehautentzündung, Schwellung (Ödem) des Augenlids
Probleme mit der Atmung (Verkrampfung der Bronchialmuskulatur, Schwellung im Hals), Atemstillstand, Blaufärbung der Lippen, Husten, Niesen
Schwellung (Ödem) des Gesichts, übermäßiges Schwitzen, Juckreiz, Hautrötung
Ohnmacht, Gesichtsrötung („Flushing“)
Hitzegefühl, allgemeines Unwohlsein
Schwere allergieartige Reaktion (Schock)

Wie auch bei anderen Gadolinium enthaltenden Kontrastmitteln kann es in seltenen Fällen zu **allergieartigen Reaktionen** (Überempfindlichkeit und Anaphylaxie) einschließlich schweren Reaktionen (Schock) kommen, die eine sofortige medizinische Intervention erfordern. Leichte Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Hals, Husten, Juckreiz, Nasenlaufen, Niesen und Nesselausschlag können erste Anzeichen einer schweren Reaktion sein.

Wenn Sie eines dieser Zeichen an sich bemerken oder Probleme mit der Atmung haben, benachrichtigen Sie bitte sofort das Personal der MRT-Abteilung.

In seltenen Fällen wurden verzögerte, d. h. Stunden oder einige Tage nach der Anwendung von Gadograf auftretende allergieartige Reaktionen beobachtet. Sollte dies bei Ihnen der Fall sein, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt oder Radiologen in Verbindung.

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 GADOGRAF AUFZUBEWAHREN?

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Gadograf nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis/Verw. bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr anwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

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 GADOGRAF enthält

- Der Wirkstoff ist: Gadobutrol 604,72 mg entsprechend 1 mmol/ml
- Die sonstigen Bestandteile sind: Calcobutrol-Natrium, Trometamol, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke

1 Fertigspritze mit 5,0 ml Lösung enthält 3023 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 7,5 ml Lösung enthält 4535 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 10 ml Lösung enthält 6047 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 15 ml Lösung enthält 9070 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 20 ml Lösung enthält 12094 mg Gadobutrol.

Wie GADOGRAF aussieht und Inhalt der Packung

Gadograf ist eine klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Die Packungen enthalten:

1 oder 5 Fertigspritzen mit 5, 7,5, 10 ml Injektionslösung (in 10-ml-Fertigspritzen)
1 oder 5 Fertigspritzen mit 15 ml Injektionslösung (in 17-ml-Fertigspritzen)
1 oder 5 Fertigspritzen mit 20 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

[ist national auszufüllen]

Hersteller:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlin, Deutschland
Telefon: +49 30 468-1111

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Deutschland	Gadograf
Spanien	Gadograf

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}.

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

- Vor der Injektion:

Dieses Arzneimittel liegt als klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung vor. Vor der Anwendung in Augenschein nehmen.

Gadograf darf nicht angewendet werden, wenn die Lösung eine starke Verfärbung aufweist, Partikel sichtbar sind oder wenn das Behältnis defekt ist.

- Handhabung:

Gadograf erst unmittelbar vor der Anwendung vorbereiten. Nach einem Untersuchungsgang verbleibendes Kontrastmittel ist zu verwerfen.

Nach einem Untersuchungsgang verbleibende Lösung ist in Übereinstimmung mit den örtlichen Vorschriften zu entsorgen.

Weitere Informationen zur Anwendung von Gadograf finden sich in Abschnitt 3 der Packungsbeilage.