



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadovist® 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

Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist bestehen.

T₁-gewichtete Aufnahme sequenzen 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 Körperge-

wicht (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**

Gadovist 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

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

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Gadovist 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-Antiarhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol).

Die Möglichkeit, dass Gadovist bei einzelnen Patienten Torsade-de-pointes-Arhythmien 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, Gadovist durch extrakorporale Hämodialyse aus dem Körper zu entfernen, wobei min-

destens 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.

Im Zusammenhang mit der Anwendung einiger gadoliniumhaltiger Kontrastmittel sind bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) beobachtet worden. Da die Möglichkeit besteht, dass NSF auch unter Gadovist auftreten kann, ist das Mittel bei dieser Patientengruppe nur nach sorgfältiger Abwägung einzusetzen. Eine Hämodialyse, kurz nach der Anwendung von Gadovist, kann bei Dialyse-Patienten nützlich sein, um Gadovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass die Hämodialyse für die Vorbeugung der NSF geeignet ist, daher sollte sie nicht als vorbeugende Maßnahme bei nicht dialysepflichtigen Patienten eingesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie sie auch von anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bekannt sind, wurden auch nach Anwendung von Gadovist 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 Gadovist 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 Gadovist 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



	Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Erfahrung an mehr als 2.900 Patienten)		Weitere Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen nach Zulassung
Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (< 1/1.000)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Herzerkrankungen			Herzstillstand, Tachykardie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindel, Parästhesie, Dysgeusie	Parosmie	Bewusstseinsverlust, Konvulsion
Augenerkrankungen			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
Gefäßerkrankungen	Vasodilatation	Hypotonie	Kreislaufkollaps, Flushing
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerz an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle		Hitzegefühl, Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide Reaktionen	Anaphylaktoider Schock

Bei Überdosierung kann Gadovist 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-tetraazacyclododecantriacetatsäure (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 Gadovist 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 Gadovist 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.

beobachtet. Das potenzielle Risiko einer einmaligen Anwendung am Menschen ist nicht bekannt.

Gadovist 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 Gadovist 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 (≥ 1/10.000, < 1/1.000)“ bis „gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)“.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Zusätzliche Informationen zur Sicherheit:
Kurzeitige leichte bis mittlere Kälte- oder Wärmegefühle bzw. Schmerzen an der Injektionsstelle im Zusammenhang mit der Ver-

nenpunktion oder der Injektion des Kontrastmittels wurden gelegentlich beobachtet.

Bei paravaskulärer Injektion kann Gadovist 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 Gadovist auf die kardiale Repolarisation auftreten. Als Vorsichtsmaßnahme werden ein Monitoring der Herzfunktion (einschließlich EKG) sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.



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 ± 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 Genotoxizität 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 Embryonalletalität 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 Gadovist 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 Gadovist bei

einzelnen Patienten Torsade-de-pointes-Arhythmien 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-Flasche gilt:

Nach dem Öffnen der Flasche 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 Flasche (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 Flaschen

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 Gadovist nicht angewendet werden.

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

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

Das Kontrastmittel darf nur in Verbindung mit einem Injektormaten verwendet werden. Der Schlauchanteil vom Injektormaten zum Patienten (Patientenschlauch) muss nach jeder Untersuchung ausgewechselt werden. In der Flasche verbleibende Reste der Kontrastmittellösung sowie Anschlusschläuche 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

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-5 13 48
Telefax: (0214) 30-5 15 98
E-Mail-Adresse:
bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

40252.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung:
24. Januar 2000
Datum der letzten Verlängerung:
24. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

07/2007

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin