1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadovist® 1,0 mmol/ml Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

1 Fertigspritze mit 5,0 ml enthält 3023,6 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 7,5 ml enthält 4535,4 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 10 ml enthält 6047,2 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 15 ml enthält 9070,8 mg Gadobutrol.
1 Fertigspritze mit 20 ml enthält 12094,4 mg Gadobutrol.

1 Patrone mit 15 ml enthält 9070,8 mg Gadobutrol.
1 Patrone mit 20 ml enthält 12094,4 mg Gadobutrol.
1 Patrone mit 30 ml enthält 18141,6 mg Gadobutrol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml enthält 0,00056 mmol (entsprechend 0,013 mg) Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Fertigspritzen/Patronen

Klare, farblose bis schwach gelbliche Flüssigkeit.

Physikochemische Eigenschaften:
Osmolalität bei 37°C: 1603 mOsm/kg H_2O
Viskosität bei 37°C: 4,96 mPas

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Gadovist ist indiziert für Erwachsene und Kinder jeden Alters (inklusive reifer Neugeborener) zur:

- Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).
- Kontrastverstärkten 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 Magnetresonanzangiographie (CE-MRA).

Gadovist kann auch für bildgebende MR-Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper eingesetzt werden.
Es erleichtert die Visualisierung abnormaler Strukturen oder Läsionen und ermöglicht die Differenzierung zwischen gesundem und pathologischem Gewebe.

Gadovist sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Gadovist sollte nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden, das auf dem Gebiet der klinischen MRT-Praxis erfahren ist.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Anwendung.
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 Signalverstärkung wird 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).

T_1-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 (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise für die Anwendung:

Dieses Produkt ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt.
Dieses Arzneimittel muss vor der Anwendung visuell überprüft werden. Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln oder defektem Behältnis darf Gadovist nicht angewendet werden.
Fertigspritzen

Die Fertigspritzen dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung aus der Packung genommen und für die Injektion vorbereitet werden.
Die Verschlusskappe darf erst unmittelbar vor der Anwendung von der Fertigspritze entfernt werden.

Patronen
Die Gabe von Kontrastmitteln sollte von qualifiziertem Personal mit den geeigneten Methoden und Geräten durchgeführt werden. Bei allen Injektionen, die mit der Anwendung von Kontrastmitteln verbunden sind, müssen sterile Arbeitstechniken angewendet werden. Das Kontrastmittel muss mit Hilfe eines Injektors vom Typ MEDRAD Spectris® appliziert werden. Die Vorgaben des Geräteherstellers sind zu beachten.

Dosierung

Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende Kontrastverstärkung erzielt wird. Die Dosis wird abhängig vom Körpergewicht des Patienten berechnet und sollte die in diesem Abschnitt angegebene empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten.

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 Injektion von bis zu 0,2 ml/kg KG verabreicht werden.
Eine minimale Dosis von 0,075 mmol pro kg Körpergewicht (äquivalent zu 0,075 ml Gadovist pro kg Körpergewicht) kann bei ZNS-Anwendungen verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.1).

MRT des gesamten Körpers (mit Ausnahme der MRA)
Die Gabe von 0,1 ml Gadovist pro kg Körpergewicht ist im Allgemeinen zur Abklärung klinischer Fragen ausreichend.

Kontrastverstärkte Magnetresonanzangiographie (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).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Gadovist sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von Gadovist notwendig ist, sollte die Dosis 0,1 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Gadovist nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern jeden Alters (inklusive reifer Neugeborener) ist die empfohlene Dosis 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht (entsprechend 0,1 ml Gadovist pro kg Körpergewicht) für alle Indikationen (siehe Abschnitt 4.1).

Neugeborene bis zu einem Alter von 4 Wochen und Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr
Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte Gadovist bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens 0,1 mmol/kg Körpergewicht angewendet werden. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Gadovist nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gadobutrol darf nicht intrathekal angewendet werden. Schwere lebensbedrohliche und tödliche Fälle, überwiegend mit neurologischen Reaktionen (z. B. Koma, Enzephalopathie, Krampfanfälle), wurden bei intrathekaler Anwendung berichtet.
Bei der Injektion von Gadovist in Venen mit kleinem Lumen kann es zu unerwünschten Reaktionen wie Rötung und Schwellung kommen.

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

Überempfindlichkeits- oder andere idiosynkratische Reaktionen
Wie bei anderen intravenösen Kontrastmitteln kann Gadovist mit anaphylaktoiden/hypersensitiven oder anderen idiosynkratischen Reaktionen (z. B. akutes Atemnotsyndrom / Lungenödem mit und ohne den Kontext von Hypersensitivitätsreaktionen) in Verbindung gebracht werden, die charakterisiert sind durch kardiovaskuläre, respiratorische oder kutane Manifestationen bis hin zu schweren Reaktionen, einschließlich Schock. Im Allgemeinen sind Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gefährdeter für schwerwiegende oder sogar tödliche Folgen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen.

Das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen kann höher sein bei:
- vorherigen Reaktionen auf Kontrastmittel
- bekanntem Asthma bronchiale
- allergischer Prädisposition

Bei Patienten mit allergischer Disposition muss die Entscheidung für die Anwendung von Gadovist nach besonders sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen.
Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb einer halben Stunde nach der Anwendung von Gadovist auf. Daher wird nach der Untersuchung mit Gadovist eine Überwachung des Patienten empfohlen.
Um bei Überempfindlichkeits- oder anderen idiosynkratischen Reaktionen im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollen entsprechende Arzneimittel und Instrumente für die Notfalltherapie bereitgestellt sein (siehe Abschnitt 4.2).
Verzögerte Reaktionen (nach Stunden bis zu mehreren Tagen) wurden selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Gadovist bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist.

Da die Möglichkeit besteht, dass mit Gadovist eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Gadovist kann nützlich sein, um Gadovist aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Neugeborene und Säuglinge
Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zu einem Alter von 1 Jahr sollte Gadovist bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Patienten
Da die renale Clearance von Gadobutrol bei älteren Patienten beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln, einschließlich Gadobutrol, bei Schwangeren sind begrenzt. Gadolinium ist plazentagängig. Es ist nicht bekannt, ob eine Gadolinium-Exposition mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen auf den Fötus verbunden ist. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Gadovist sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadobutrol aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von Gadovist für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hin.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Gadovist basiert insgesamt auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 6.300 Patienten und auf Daten nach Markteinführung.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (≥ 0,5 %) bei Patienten nach Anwendung von Gadovist sind Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel.

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen gehören Herz-Kreislauf-Stillstand, akutes Atemnotsyndrom / Lungenödem und schwere anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich Atemstillstand und anaphylaktoider Schock).

Verzögert auftretende anaphylaktoide oder andere idiosynkratische Reaktionen (nach Stunden bis zu mehreren Tagen) wurden selten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die meisten unerwünschten Wirkungen waren leicht bis mittelschwer.

Die im Zusammenhang mit der Anwendung von Gadovist beobachteten Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle nach Systemorganklassen (MedDRA) geordnet dargestellt. Dazu wurde ein geeigneter MedDRA-Begriff verwendet, um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und Begleiterscheinungen zu beschreiben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden ihrer Häufigkeit entsprechend geordnet.
Häufigkeitsgruppen werden folgendermaßen definiert: häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100; selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000. Bei Nebenwirkungen, die ausschließlich aus Daten nach Markteinführung stammen, kann die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden und sind deshalb unter „nicht bekannt" aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien oder aus Daten nach Markteinführung bei mit Gadovist behandelten Patienten

	Häufigkeit			
Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich-keit/Anaphylak-toide Reaktion* [#] (z. B. Anaphylaktoider Schock[§]*, Kreislaufkollaps[§]*, Atemstillstand[§]*, Bronchospasmus[§], Zyanose[§], oropharyngeale Schwellung[§]*, Larynxödem[§], Hypotonie*, Blutdruckanstieg[§], Thoraxschmerzen[§], Urtikaria, Gesichtsödem, Angioödem[§], Konjunktivitis[§], Augenlidödem, Flushing, Hyperhidrose[§], Husten[§], Niesen[§], Brennen der Haut und der Schleimhäute[§], Blässe[§])		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindel, Dysgeusie, Parästhesie	Bewusstseins-verlust*, Konvulsion, Parosmie	
Herzerkran-kungen			Tachykardie, Palpitation	Herz-Kreislauf-Stillstand*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe*		Akutes Atemnotsyndrom (ARDS)[1]* Lungenödem[1]*
Erkrankungen des Gastrointesti-naltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Mundtrockenheit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem, Pruritus (einschließlich generalisierter Pruritus), Ausschlag (einschließlich generalisierter, makulärer, papulöser, juckender Ausschlag)		Nephrogene systemische Fibrose (NSF)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktion an der Injektionsstelle[0], Hitzegefühl	Unwohlsein, Kältegefühl	

[1] Diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden mit und ohne den Kontext von Hypersensitivitätsreaktionen berichtet.

* Es gibt Berichte mit lebensbedrohlichem und/oder tödlichem Ausgang zu dieser Nebenwirkung.

[#] Außer Urtikaria wurde keine der unter Überempfindlichkeit/anaphylaktoide Reaktionen gelisteten Einzelsymptome in klinischen Studien häufiger als „selten" berichtet.

[§] Daten zu Überempfindlichkeit/anaphylaktoide Reaktionen nach Markteinführung identifiziert (Häufigkeit nicht bekannt)

[0] Reaktionen an der Injektionsstelle (verschiedenartige) beinhalten die folgenden Begriffe: Extravasation an der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle, Kältegefühl an der Injektionsstelle, Wärmegefühl an der Injektionsstelle, Erythem oder Ausschlag an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle

Bei Patienten mit allergischer Disposition kommt es häufiger als bei anderen zu Überempfindlichkeitsreaktionen.

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit Gadovist berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Schwankungen der Nierenfunktionsparameter einschließlich eines Anstiegs des Serumkreatinins nach Anwendung von Gadovist beobachtet.

Kinder und Jugendliche
Basierend auf zwei Phase I/III-Einzeldosisstudien mit 138 Patienten im Alter von 2-17 Jahren und 44 Patienten im Alter von 0-2 Jahren (siehe Abschnitt 5.1) stimmen Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern jeden Alters (inklusive reifer Neugeborener) mit dem Nebenwirkungsprofil, das für Erwachsene bekannt ist, überein. Dies wurde in einer Phase IV-Studie mit mehr als 1.100 pädiatrischen Patienten und aus Beobachtungen der Gadovist-Anwendung nach Markteinführung bestätigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

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 berichtet worden.

Im Falle einer versehentlichen Überdosierung werden als Vorsichtsmaßnahme ein Monitoring der Herzfunktion (einschließlich EKG) sowie eine Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Im Falle einer Überdosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann Gadovist durch Hämodialyse entfernt werden. Nach 3 Dialyse-Sitzungen sind etwa 98 % der Substanz aus dem Körper eliminiert. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
Die in vitro in menschlichem Blut/Plasma unter physiologischen Bedingungen und bei klinisch relevanten Feldstärken (1,5 und 3,0 T) gemessene Relaxivität von Gadobutrol liegt im Bereich von 3,47 bis 4,97 l/mmol/s.
Die ausgeprägte Relaxivität Gadobutrols führt bei den klinisch empfohlenen Dosierungen zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten von Protonen des Gewebewassers.

Die Stabilität des Gadobutrol-Komplexes wurde in vitro unter physiologischen Bedingungen (in nativem Humanserum bei pH 7,4 und 37°C) über einen Zeitraum von 15 Tagen untersucht. Die Mengen an freigesetzten Gadoliniumionen aus Gadobutrol lagen unter der Bestimmungsgrenze von 0,1 Mol-% der Gadolinium-Gesamtmenge, was die hohe Komplexstabilität von Gadobutrol unter den getesteten Bedingungen zeigt.

Klinische Wirksamkeit
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.

In einer intra-individuellen, crossover Vergleichsstudie mit 132 Patienten wurde Gadovist mit Gadoterat-Meglumin (beide bei 0,1 mmol/kg) in der Visualisierung der zerebralen neoplastischen Läsionen verglichen.
Der primäre Endpunkt war die allgemeine Präferenz für Gadovist oder Gadoterat-Meglumin durch den Median der verblindeten Beurteiler. Die Überlegenheit von Gadovist wurde durch einen p-Wert von 0,0004 demonstriert. Im Einzelnen wurde eine Präferenz von Gadovist bei 42 Patienten (32 %) im Vergleich zur Gesamtpräferenz für Gadoterat-Meglumin bei 16 Patienten (12 %) gezeigt. Bei 74 Patienten (56 %) war keine Präferenz für das ein oder andere Kontrastmittel gegeben.
Für die sekundären Variablen war das Läsion zu Gehirn-Verhältnis statistisch signifikant höher bei Gadovist ($p < 0,0003$). Die prozentuale Verstärkung war mit Gadovist ($p < 0,0003$) im Vergleich zu Gadoterat-Meglumin mit einem statistisch signifikanten Unter-

schied für den verblindeten Beurteiler höher.
Bei Gadovist (129) wurde ein höherer Mittelwert beim Kontrast-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu Gadoterat-Meglumin (98) gezeigt. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In einer Studie, die als intraindividueller Crossover-Vergleich konzipiert war, wurde Gadobutrol in einer reduzierten Dosis von 0,075 mmol/kg mit Gadoterat-Meglumin in seiner Standarddosis von 0,1 mmol/kg für die kontrastverstärkte MRT des ZNS bei 141 Patienten mit Gadoterat-Meglumin anreichernden ZNS-Läsionen verglichen. Zu den primären Variablen gehörten die Kontrastverstärkung der Läsion, die Läsionsmorphologie und die Abgrenzung der Läsion. Die Bilder wurden von drei unabhängigen, verblindeten Lesern analysiert. Die Nichtunterlegenheit gegenüber Gadoterat-Meglumin hinsichtlich des Grads der Verbesserung gegenüber der nicht verstärkten Bildgebung wurde für alle drei primären Variablen (mindestens 80 % der Wirkung blieben erhalten) basierend auf dem durchschnittlichen Leser nachgewiesen. Die durchschnittliche Anzahl der durch Gadobutrol (2,14) und Gadoterat (2,06) nachgewiesenen Läsionen war ähnlich.

Kinder und Jugendliche
Zwei Phase I/III-Einzeldosisstudien wurden an 138 pädiatrischen Patienten in den Indikationen CE-MRT des ZNS, der Leber und Nieren oder für CE-MRA und an 44 Patienten im Alter von 0-2 Jahren (inklusive reifer Neugeborener) bei routinemäßigen CE-MRTs jeglicher Körperregionen durchgeführt. Die diagnostische Wirksamkeit und ein Anstieg der diagnostischen Zuverlässigkeit wurden für alle Parameter demonstriert, die in den Studien ausgewertet wurden und es gab keinen Unterschied in den verschiedenen Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen und im Vergleich zu Erwachsenen. Die Studienergebnisse zeigten eine sehr gute Verträglichkeit von Gadovist, mit dem gleichen Sicherheitsprofil von Gadobutrol wie bei Erwachsenen.

Klinische Sicherheit
Die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Gadovist in verschiedenen Indikationen wurde in einer großen internationalen prospektiven nicht-interventionellen Studie (GARDIAN) untersucht. Die Sicherheitspopulation umfasste 23.708 Patienten aller Altersgruppen, einschließlich Kinder (n = 1.142; 4,8%) und ältere Menschen (n = 4.330; 18,3% zwischen 65 und<80 und n = 526; 2,2% von ≥ 80 Jahren). Das mediane Alter betrug 51,9 Jahre.
Bei 202 Patienten (0,9%) traten insgesamt 251 unerwünschte Ereignisse (UE) auf und bei 170 Patienten (0,7%) wurden 215 UEs als Nebenwirkungen eingestuft, von denen die Mehrheit (97,7%) eine leichte oder mäßige Intensität aufwies.
Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen waren Übelkeit (0,3%), Erbrechen (0,1%) und Schwindel (0,1%). Die Raten an Nebenwirkungen betrugen 0,9% bei Frauen und 0,6% bei Männern. Es gab keine Unterschiede in den Raten an Nebenwirkungen in Abhängigkeit von der Gadobutrol-Dosis. Bei vier der 170 Patienten mit Nebenwirkungen (0,02%) trat eine schwerwiegende Nebenwirkung auf, wobei bei einem Patienten eine Nebenwirkung (anaphylaktischer Schock) zum Tod führte.
In der pädiatrischen Patientenpopulation wurden unerwünschte Ereignisse bei 8 von 1.142 (0,7%) Kindern berichtet. Bei sechs Kindern wurden diese als Nebenwirkungen eingestuft (0,5%).

Nierenfunktionsstörung
In einer prospektiven pharmakoepidemiologischen Studie (GRIP) zur Beurteilung des Ausmaßes des potenziellen Risikos für die Entwicklung von NSF bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhielten 908 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktionsstörung unterschiedlichen Schweregrades Gadovist in der für die CE-MRT zugelassenen Standarddosis.
Alle Patienten, einschließlich 234 mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR<30 ml/min/1,73 m^2), die keine anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmittel erhalten hatten, wurden über einen Zeitraum von zwei Jahren auf Anzeichen und Symptome von NSF untersucht. Kein Patient dieser Studie entwickelte eine NSF.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
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. Bei einer Dosis von bis zu 0,4 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht sank der Plasmaspiegel auf biphasische Weise. 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.

Biotransformation
Weder im Plasma noch im Urin konnten Metaboliten nachgewiesen werden.

Elimination
Innerhalb der ersten 2 Stunden wurden mehr als 50 % und innerhalb von 12 Stunden mehr als 90 % der verabreichten Dosis über den Urin mit einer mittleren terminalen Halbwertszeit von 1,8 Stunden (1,3 bis 2,1 Stunden), entsprechend der renalen Ausscheidungsrate 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.

Charakteristika für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Gadobutrol bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren und bei Erwachsenen ist ähnlich (siehe Abschnitt 4.2).

Zwei Phase I/III-Einzeldosisstudien wurden an pädiatrischen Patienten < 18 Jahren durchgeführt. Die Pharmakokinetik wurde von 130 pädiatrischen Patienten im Alter von 2-< 18 Jahren und von 43 pädiatrischen Patienten < 2 Jahren (inklusive reifer Neugeborener) ausgewertet.
Es wurde gezeigt, dass das Pharmakokinetik(PK)-Profil von Gadobutrol bei Kindern jeden Alters ähnlich dem bei Erwachsenen ist. Dies ist ersichtlich durch ähnliche Werte für die Fläche unter der Kurve (AUC), auf das Körpergewicht normalisierte Plasma-Clearance (CL_{tot}) und Verteilungsvolumen (V_{ss}), sowie Eliminationshalbwertszeit und Ausscheidungsrate. Ungefähr 99 % (Medianwert) der Dosis wurde innerhalb von 6 Stunden im Urin wiedergefunden (diese Information wurde aus der Altersgruppe von 2 bis < 18 Jahren abgeleitet).

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
Aufgrund physiologischer Veränderungen der Nierenfunktion im Alter war die systemische Exposition bei älteren gesunden Probanden (im Alter von 65 Jahren und älter) um etwa 33 % (Männer) und 54 % (Frauen) und terminale Halbwertszeit um etwa 33 % (Männer) und 58 % (Frauen) erhöht. Die Plasma-Clearance ist entsprechend um etwa 25 % (Männer) und 35 % (Frauen) reduziert. Die renale Ausscheidung der verabreichten Dosis erfolgte bei allen Probanden vollständig nach 24 Stunden, und es gab keinen Unterschied zwischen älteren Patienten und nicht-älteren gesunden Probanden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die Serum-Halbwertszeit von Gadobutrol ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der reduzierten glomerulären Filtrationsrate verlängert. Die mittlere terminale Halbwertszeit war 5,8 Stunden bei mäßig eingeschränkten Patienten ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) verlängert und bei stark eingeschränkten, nicht dialysierten Patienten ($CL_{CR} < 30$ ml/min) bis 17,6 Stunden verlängert. Die mittlere Serum-Halbwertszeit wurde auf 0,49 ml/min/kg bei leicht bis mittelschwer eingeschränkten Patienten ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) und auf 0,16 ml/min/kg bei stark eingeschränkten, nicht dialysierten Patienten ($CL_{CR} < 30$ ml/min) reduziert. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz war eine vollständige Ausscheidung im Urin innerhalb von 72 Stunden zu sehen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde etwa 80 % der verabreichten Dosis im Urin innerhalb von 5 Tagen wiedergefunden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).
Bei Dialysepatienten wurde Gadobutrol fast vollständig aus dem Serum nach der dritten Dialyse entfernt.

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 intravenöse Anwendung bei Dosen um das 8-16 fache (basierend auf der Körperoberfläche) oder um das 25-50 fache (basierend auf dem Körpergewicht) oberhalb der diagnostischen Dosis im Menschen zu einer Verzögerung der Embryonalentwicklung bei Ratten und Kaninchen und zu einem Anstieg der Embryonalletalität bei Ratten, Kaninchen und Affen. Es ist nicht bekannt, ob diese Effekte auch bei einmaliger Verabreichung auftreten können. Toxizitätsstudien mit einmaliger und wiederholter Gabe an neonatalen und juvenilen Ratten ergaben keine Befunde, die auf ein spezifisches Risiko für die Anwendung bei Kindern jeden Alters inklusive reifer Neugeborener und Säuglingen hinweisen.

Von radioaktiv markiertem Gadobutrol, das säugenden Ratten intravenös verabreicht wurde, gingen weniger als 0,1 % der verabreichten Dosis mit der Milch auf die Neugeborenen über.

Bei Ratten war die Absorption nach oraler Anwendung sehr gering und belief sich auf etwa 5 % bezogen auf den Anteil der im Urin ausgeschiedenen Dosis.

In präklinischen kardiovaskulären sicherheitspharmakologischen Studien wurden vorübergehende Erhöhungen des Blutdrucks und der myokardialen Kontraktilität in Abhängigkeit der verabreichten Dosis beobachtet. Diese Effekte wurden beim Menschen nicht beobachtet.

Umweltstudien haben gezeigt, dass Gadolinium-haltige Kontrastmittel aufgrund ihrer Langlebigkeit und Mobilität ein Potenzial für die Verteilung im Wasser haben und dadurch möglicherweise ins Grundwasser gelangen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calcobutrol-Natrium
Trometamol
Salzsäure 1N (zur Einstellung des pH-Wertes)
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

3 Jahre (Fertigspritze)
3 Jahre (Patrone)

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:
Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Injektionslösung ist zu verwerfen. Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität während der Anwendung konnte für einen Zeitraum von 24 Stunden bei 20-25°C nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten ist das Produkt sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritzen:
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.

Kunststoffspritzen:
Eine Fertigspritze (Cycloolefin-Polymer) zu 10 ml mit einem Kolbenstopfen (silikonisierter Brombutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (thermoplastisches Elastomer) enthält 5 ml, 7,5 ml oder 10 ml Injektionslösung.

Eine Fertigspritze (Cycloolefin-Polymer) zu 20 ml mit einem Kolbenstopfen (silikonisierter Brombutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (thermoplastisches Elastomer) enthält 15 ml oder 20 ml Injektionslösung.

Patronen:
Eine Patrone (Cycloolefin-Polymer) zu 65 ml mit einem Kolbenstopfen (Polyisopren, Typ I, silikoniert mit Silikonöl), einem Spitzenverschluss (Chlorobutyl-Gummi), einem festen Kern (Polycarbonat), einem Sicherheitsverschluss (Polypropylen) und einer Überwurfmutter (Polycarbonat) enthält 15, 20 oder 30 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen:
1 und 5 Fertigspritzen
1 und 5 Patronen

Klinikpackung:
5 Fertigspritzen mit 5, 7,5, 10, 15, 20 ml Injektionslösung
5 Patronen mit 15, 20, 30 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

In einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu verwerfen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Fertigspritzen/Patronen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind die Arzneimittelbezeichnung, die Chargenbezeichnung und die Dosis darin zu dokumentieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-5 13 48
Telefax: (0214) 2605-5 16 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

49627.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Januar 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

DE/28