



Gadolan

0,5 Millimol/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Gadopentetat-Dimeglin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gadolan

0,5 Millimol/ml Injektionslösung

Gadopentetat-Dimeglin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 469 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 78,63 mg Gadolinium).

5 ml Injektionslösung enthalten 2345 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 393,15 mg Gadolinium).

10 ml Injektionslösung enthalten 4690 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 786,30 mg Gadolinium).

15 ml Injektionslösung enthalten 7035 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 1179,45 mg Gadolinium).

20 ml Injektionslösung enthalten 9380 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 1572,60 mg Gadolinium).

30 ml Injektionslösung enthalten 14070 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 2358,90 mg Gadolinium).

100 ml Injektionslösung enthalten 46900 mg Gadopentetat-Dimeglin (entsprechend 500 Mikromol/ml, entsprechend 7863,00 mg Gadolinium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Injektionslösung.

pH		7,0 - 8,0
Viskosität [mPa s]	20 °C	5,2
	37 °C	3,1
Osmolalität bei 37 °C [mOsmol/kg H ₂ O]		2,030

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Gadolan wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab einem Alter von 4 Wochen.

Gadolan ist ein Kontrastmittel für die kraniale und spinale Magnetresonanztomographie (MRT).

Gadolan ist auch indiziert für MRT-Ganzkörperuntersuchungen einschließlich des Kopf- und Halsbereichs, des Thoraxraums einschließlich des Herzens, und der weiblichen Brust, des Abdomens (Pankreas und Leber), des Retroperitonealraums (Nieren), des Beckens (Prostata, Blase und Uterus) und des Muskel-Skelett-Systems durch intravenöse Verabreichung.

Gadopentetat-Dimeglumin verbessert die Darstellung von abnormen Strukturen oder Läsionen und hilft bei der Unterscheidung zwischen gesundem und pathologisch verändertem Gewebe.

Gadopentetat-Dimeglumin kann auch in der Magnetresonanz-Angiographie (außer Koronararterien), insbesondere zur Beurteilung bezüglich Stenosen, Verschlüssen und Kollateralen eingesetzt werden.

Spezifische Anwendungsgebiete am Herzen sind die Bestimmung der Myokardperfusion unter pharmakologischen Stressbedingungen und die Vitalitätsdiagnostik („delayed enhancement“ MRT).

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung und MRT-Untersuchung

Die notwendige Dosis Gadolan sollte ausschließlich intravenös angewendet werden. Eine Bolusinjektion ist möglich.

Gadolan sollte erst unmittelbar vor der Injektion in die Spritze aufgezogen werden. Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten.

Die kontrastverstärkte MRT kann sofort nach der Verabreichung des Kontrastmittels eingeleitet werden.

Ungeachtet der Feldstärke des Magneten liegt die empfohlene magnetische Flussdichte für Gadopentetat-Dimeglumin zwischen 0,14 Tesla und 1,5 Tesla.

Die MRT-Untersuchung sollte bald nach Verabreichung von Gadolan in Abhängigkeit von den verwendeten Pulssequenzen und dem Untersuchungsprotokoll beginnen. Eine optimale Kontrastverstärkung wird innerhalb der ersten fünf Minuten nach der Injektion beobachtet, wobei die Zeit von der Art der Läsion/des Gewebes abhängt. Die Kontrastverstärkung dauert im Allgemeinen bis zu 45 Minuten nach der Injektion des Kontrastmittels an. T1 gewichtete Untersuchungssequenzen sind besonders geeignet für kontrastmittelverstärkte Untersuchungen mit Gadopentetat-Dimeglumin.

Dieses Arzneimittel ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen.

Es dürfen nur Lösungen ohne sichtbare Zeichen von Beeinträchtigungen (wie z. B. Partikel in der Lösung, Risse in der Durchstechflasche) verwendet werden.

Die Durchstechflasche/Flasche darf nicht verwendet werden, falls ihre Unversehrtheit zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels beeinträchtigt ist.

Diätempfehlungen

Übelkeit und Erbrechen sind bekannte Nebenwirkungen bei der Verwendung von MRT-Kontrastmitteln. Der Patient sollte daher 2 Stunden vor der Untersuchung keine Nahrung mehr zu sich nehmen.

Ängstlichkeit und Unruhe des Patienten

Verstärkte Anspannung, Angst oder Schmerzen können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder die Kontrastmittel-Reaktionen verstärken. Solchen Patienten können Sedativa gegeben werden.

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (über zwei Jahre)

Im Allgemeinen ist die Gabe von 0,2 ml je kg Körpergewicht ausreichend, um einen ausreichenden Kontrast für die Beantwortung klinischer Fragestellungen bei kranialen und spinalen MRTs sowie bei MRTs anderer Körperteile zu erhalten.

In besonderen Fällen, z.B. wenn trotz unauffälligen Befundes ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion weiter besteht oder bei Läsionen mit geringer Vaskularisation und/oder kleinem Extrazellulärraum, kann, insbesondere bei Anwendung von relativ schwach T1-gewichteten Aufnahmesequenzen, für eine ausreichende Kontrastierung die nochmalige Gabe von 0,2 – 0,4 ml je kg Körpergewicht für Erwachsene innerhalb von 30 Minuten mit anschließendem MRT notwendig sein.

Zum Ausschluss von Metastasen oder Tumorrezidiven bei Erwachsenen kann eine initiale Dosis von 0,6 ml je kg Körpergewicht zu einer höheren diagnostischen Sicherheit führen.

In Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik und der untersuchten Region kann die maximale Dosis bei Erwachsenen erforderlich sein, um die Blutgefäße sichtbar zu machen (z. B. Angiographie).

Maximale Dosis: 0,6 ml je kg Körpergewicht bei Erwachsenen oder 0,4 ml je kg Körpergewicht bei Kindern.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Gadolan ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73m²) und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase (siehe Abschnitt 4.3).

Gadolan darf bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–59 ml/min/1,73m²) nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung, in einer Dosierung, die 0,2 mmol/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.4) nicht übersteigt, angewendet werden. Während einer Aufnahme darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund des Fehlens von Informationen zur wiederholten Verabreichung, dürfen Gadolan-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Neugeborene bis zu 4 Wochen und Säuglinge bis zu 1 Jahr

Gadolan ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr darf Gadolan bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung, in einer Dosierung, die 0,2 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigt, angewendet werden.

Während einer Aufnahme darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund des Fehlens von Informationen zur wiederholten Verabreichung, dürfen Gadolan-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Siehe auch Abschnitt 4.4 (Neugeborene und Säuglinge).

Die erforderliche Dosis Gadolan sollte per Hand verabreicht werden, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden und darf nicht in Verbindung mit einem Autoinjektor verabreicht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

Zusammenfassung der Dosierungsempfehlungen / maximalen Dosis:

0,2 ml/kg Körpergewicht	normale Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder für kraniale, spinale und Ganzkörper-MRTs	maximale Dosis für Kinder (< 2 Jahre)
0,4 ml/kg Körpergewicht	Bei schwierigen Fragestellungen	maximale Dosis für Kinder (> 2 Jahre)
0,6 ml/kg Körpergewicht	Darstellung der Blutgefäße	maximale Dosis für Erwachsene

4.3. Gegenanzeigen

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

Gadolan ist kontraindiziert

- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²),
- bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase
- und bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die für eine MRT üblichen Sicherheitsregeln sind zu beachten. Patienten mit Herzschrittmachern, ferromagnetischen Implantaten oder einer Insulinpumpe sollten nicht mittels MRT untersucht werden.

Gadolan ist nicht für die intrathekale Anwendung und nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

Idealerweise sollte der Patient während der Verabreichung liegen und für mindestens 30 Minuten nach der Injektion beobachtet werden. Innerhalb dieser Zeit können die meisten unerwünschten Reaktionen auftreten.

Dieses Arzneimittel darf nur von autorisiertem Fachpersonal mit der notwendigen medizinischen Erfahrung und unter sofortiger Verfügbarkeit von Arzneimitteln und Geräten (z.B. Endotrachealtubus und Beatmungsgerät) zur Behandlung von unerwünschten Reaktionen (z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen, Krämpfe) angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei allen Kontrastmitteln zur intravenösen Anwendung, können bei Gadolan, anaphylaktoid/Überempfindlichkeits- oder andere idiosynchratische Reaktionen auftreten, die sich in Form von kardiovaskulären, respiratorischen und Hautreaktionen manifestieren. Sehr selten können schwerwiegende Reaktionen, einschließlich Schock, auftreten.

Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb einer halben Stunde nach Gabe auf. Wie bei anderen Kontrastmitteln können jedoch in seltenen Fällen Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.

Falls Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Anwendung des Kontrastmittels unverzüglich unterbrochen und, falls notwendig, eine intravenöse Behandlung eingeleitet werden. Die Einführung einer flexiblen Dauerkatheter während der gesamten Untersuchung wird empfohlen. Die Entscheidung, Gadopentetat-Dimeglumin anzuwenden, darf bei Patienten mit früheren Reaktionen auf Kontrastmittel, mit bronchialem Asthma in der Anamnese oder mit sonstigen allergischen Anfällen erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da die Erfahrung gezeigt hat, dass diese Patienten häufiger an Überempfindlichkeitsreaktionen leiden als andere.

Eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukocorticoiden kann erwogen werden.

Patienten, die Beta-Blocker einnehmen

Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten, die mit Beta-Blockern behandelt werden, möglicherweise nicht auf Beta-Agonisten ansprechen, die zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen eingesetzt werden.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. schwere Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit) sind anfälliger für schwerwiegende oder sogar tödliche Folgen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen.

Patienten mit Störungen des zentralen Nervensystems

Bei Patienten mit Epilepsie oder Hirnläsionen kann sich das Risiko von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöhen, obwohl dies in Verbindung mit der Anwendung von Gadopentetat-Dimeglumin selten beobachtet wurde.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vor der Verabreichung von Gadolan ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Gadolan und einigen anderen gadolinium-haltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden. Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da das Auftreten eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Daher darf Gadolan bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und bei Neugeborenen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} 30\text{--}59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) ist das Risiko für die Entstehung von NSF unbekannt, daher sollte Gadolan bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko-/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Gadolan kann nützlich sein, um Gadolan aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Belege, die dafür sprechen, bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hämodialyse zu beginnen, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Neugeborene und Säuglinge (bis zu 2 Jahren)

Gadolan ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf Gadolan bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Patienten

Da die renale Clearance von Gadopentetat-Dimeglumin bei älteren Patienten herabgesetzt sein kann, ist es besonders wichtig, bei Patienten ab 65 Jahren das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die Anwendung von Kontrastmitteln bei Patienten, die Beta-Blocker einnehmen, kann das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Beeinflussung diagnostischer Untersuchungen

Die Serumleisenbestimmung mit komplexometrischen Methoden kann durch die in der Kontrastmittellösung enthaltene freie Pentetsäure bis zu 24 Stunden nach der Untersuchung mit Gadopentetat-Dimeglumin zu niedrig ausfallen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Gadopentetat-Dimeglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nach wiederholter Gabe hoher Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Gadolan darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Verwendung von Gadopentetat-Dimeglumin erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gadopentetat-Dimeglumin in die Muttermilch übergeht. Die vorhandenen Daten bei Tieren haben einen Übergang von Gadopentetat-Dimeglumin in die Milch gezeigt (Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Nach der Verabreichung von Gadolan sollte das Stillen für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ambulante Patienten, die Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten berücksichtigen, dass gelegentlich verzögerte Reaktionen (wie Übelkeit und Hypotonie) auftreten können.

4.8. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Gadopentetat-Dimeglumin auftreten, sind in der Regel leicht und vorübergehend. Dennoch sind auch schwerwiegende, lebensbedrohliche und tödliche Auswirkungen berichtet worden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen und ein Wärme- oder Kältegefühl an der Injektionsstelle oder ein allgemeines Wärmegefühl.

Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen aus Daten vor und nach der Zulassung (Spontanmeldungen und Klinische Studien)

Die Einschätzungen der Häufigkeitsangaben basieren sowohl auf Daten, die in klinischen Studien vor und nach der Zulassung erhalten wurden, sowie auf Daten aus Spontanmeldungen.

Systemorgan-klasse nach MedDRA-Konvention	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Vorübergehende Erhöhung der Serumleisewerte	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeits-/anaphylaktische Reaktionen: Angioödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen, Urtikaria, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Kehlkopfödem, pharyngeales Ödem, Hypotonie, Schock	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Parästhesie, Kopfschmerzen	Agitation, Verwirrtheit, Sprach- und Geruchsstörungen, Konvulsionen, Tremor, Koma, Somnolenz	
Augenerkrankungen		Augenschmerzen, Sehstörungen, Tränenfluss	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen, Hörstörungen	
Herzerkrankungen		Klinisch relevante vorübergehende Störungen von Herzfrequenz und Blutdruck, Herzrhythmus- oder Herzfunktionsstörungen, Herzstillstand	

Gefäßerkrankungen

Vasovagale Reaktionen, Kreislaufreaktionen, die mit peripherer Vasodilatation, nachfolgende Hypotonie und Synkope, Reflextachykardie und Zyanose einhergehen und bis zur Bewusstlosigkeit führen können

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Vorübergehende Störung der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit, Dyspnoe, Atemstillstand, Lungenödeme

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen

Bauchschmerzen, Durchfall, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Speichelfluss

Leber- und Gallenerkrankungen

Vorübergehende Erhöhung der Leberenzymwerte und der Bilirubinwerte

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Erythem und Rötung der Haut in Zusammenhang mit Vasodilatation und Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Rückenschmerzen, Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Harninkontinenz, akuter Harndrang Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Erhöhung der Serum-Kreatinin-Werte und akutes Nierenversagen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hitzegefühl	Brustschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schwitzen, Asthenie, Veränderungen der Körpertemperatur, Fieber Extravasation mit lokalen Schmerzen, Kältegefühl, leichtes Wärmegefühl und Ödeme, Entzündungen, Gewebenekrose, Phlebitis und Thrombophlebitis	Fälle von nephrogen systemischer Fibrose (NSF) wurden berichtet.
--	-------------	--	--

Anaphylaktische Reaktionen, die unabhängig von der angewendeten Menge und der Art der Anwendung auftreten können, können erste Anzeichen eines beginnenden Schockzustandes sein.

Spätreaktionen im Zusammenhang mit Kontrastmitteln sind selten (siehe Abschnitt 4.4)

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, Webseite: <http://www.bfarm.de>, anzugeben.

4.9. Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

In der klinischen Anwendung wurden bisher keine Anzeichen einer Intoxikation nach einer Überdosierung beobachtet oder berichtet.

Versehentliche Überdosierung kann aufgrund der Hyperosmolalität von Gadolan zu folgenden Symptomen führen: Anstieg des Drucks in den Lungenarterien, osmotische Diurese, Hypervolämie, Dehydratation und lokaler Gefäßschmerz.

Gadolan kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Es gibt jedoch keine Belege dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

Bedingt durch die geringe Menge des Wirkstoffes und der äußerst geringen gastrointestinalen Resorptionsrate (< 1 %) ist eine Vergiftung durch versehentliche perorale Aufnahme des Kontrastmittels äußerst unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel, ATC-Code: V08C A01

Gadolan ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT). Der kontrasterhörende Effekt wird durch das Di-N-Methylglucaminsalz von Gadopentetat (GdDTPA) – dem Gadoliniumkomplex der Diethylentriaminpentaessigsäure – erzeugt.

Die durch das Gadoliniumion verkürzte Spin-Gitter-Relaxationszeit angeregter Atomkerne führt in der Protonen- MRT bei geeigneter Aufnahmesequenz (z. B. T₁-gewichtetes Spin-Echo-Verfahren) zu einer Erhöhung der Signalintensität und damit zu einer Bildkontrasterhöhung.

Gadopentetat-Dimeglumin zeigt nur eine geringe Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes.

Gadopentetat-Dimeglumin weist keine nennenswerte Proteinbindung bzw. inhibitorische Wechselwirkung mit Enzymen (z. B. myokardiale Na⁺- und K⁺-ATPase) auf. Die Substanz wird über die glomeruläre Filtration durch die Nieren ausgeschieden. Negative Auswirkungen auf die Nierenfunktion wurden nicht beobachtet.

Gadopentetat-Dimeglumin liefert eine Kontrastverstärkung und erleichtert die Darstellung abnormer Strukturen oder Läsionen in verschiedenen Bereichen des Körpers einschließlich dem ZNS. Gadopentetat-Dimeglumin passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke. In Fällen einer Störung der Blut-Hirn-Schranke kann die Verabreichung von Gadopentetat-Dimeglumin zu einer verbesserten Darstellung pathologischer Veränderungen, Läsionen mit abnormer Vaskularität (oder der vermuteten Ursachen von Abnormalitäten in der Blut-Hirn-Schranke), in Gehirn (intrakraniale Läsionen), Wirbelsäule und angrenzendem Gewebe sowie von Läsionen im Thorax, den Beckenhöhlen und den retroperitonealen Bereichen führen. Es verbessert auch die Abgrenzung von Tumoren und somit die Bestimmung des Ausmaßes invasiven Tumorwachstums. Gadopentetat-Dimeglumin reichert sich nicht im normalen Hirngewebe oder Läsionen an, die keine abnorme Vaskularität aufweisen (z. B. Zysten, ausgereifte postoperative Narben). Die Signalverstärkung wird nicht bei allen Arten pathologischer Prozesse beobachtet. So bewirken z. B. einige Typen geringgradiger Malignome oder inaktiver MS-Plaques keine Signalverstärkung. Somit kann Gadolan zur Differentialdiagnose zwischen gesundem und krankem Gewebe verschiedenen pathologischen Strukturen und der Differenzierung zwischen Tumor, Tumorzellen und Narbengewebe nach Behandlung verwendet werden.

Bei höheren Konzentrationen von Gadopentetat-Dimeglumin kommt es *in vitro* bei langer Inkubationszeit zu einer geringgradigen Beeinflussung der Erythrozytenmorphologie. Dieser an sich reversible Prozess könnte nach intravenöser Gabe von Gadolan beim Menschen zu einer schwachen intravasalen Hämolyse führen und somit den in den ersten Stunden nach Injektion gelegentlich beobachteten geringen Anstieg von Bilirubin und Eisen im Serum erklären.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Gadopentetat-Dimeglumin verhält sich im Organismus wie andere sehr hydrophile biologisch inerte Verbindungen (z. B. Mannitol oder Inulin). Beim Menschen wurde eine dosisunabhängige Pharmakokinetik beobachtet.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Verbindung rasch im Extrazellulärraum.

Sieben Tage nach intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Gadopentetat-Dimeglumin wurden sowohl bei der Ratte als auch beim Hund deutlich weniger als 1 % der applizierten Dosis im Restkörper gefunden. Hierbei wurden die relativ größten Konzentrationen der Verbindung in Form des intakten Gadoliniumkomplexes in den Nieren ermittelt.

Gadopentetat-Dimeglumin penetriert und passiert weder eine intakte Blut-Hirn- noch die Blut-Testis-Schranke. Der geringe Prozentsatz, der die Plazentaschranke überwindet, wird rasch vom Fötus eliminiert.

Bei Dosierungen von ≤ 250 Mikromol Gadopentetat/kg Körpergewicht (= 0,5 ml Injektionslösung/kg) fällt der Plasmaspiegel nach der wenigen Minuten dauernden Verteilungsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 90 Minuten ab, die mit der renalen Ausscheidungsrate identisch ist. Bei einer Dosis von 100 Mikromol Gadopentetat/kg (= 0,2 ml Injektionslösung/kg) Körpergewicht wurden 3 Minuten nach der Injektion 0,6 Mikromol Gadopentetat-Dimeglumin/l Plasma und 60 Minuten nach der Injektion 0,24 Mikromol Gadopentetat-Dimeglumin/l Plasma ermittelt.

Metabolisierung

Eine Metabolisierung oder Abspaltung des paramagnetischen Ions konnte nicht nachgewiesen werden.

Ausscheidung

Gadopentetat-Dimeglumin wird durch glomeruläre Filtration über die Nieren unverändert ausgeschieden. Der Anteil extrarenaler Ausscheidung ist sehr gering.

Durchschnittlich 83 % der ursprünglichen Dosis wurde innerhalb von 6 Stunden nach der Injektion über den Urin ausgeschieden, während nach 24 Stunden etwa 91 % ausgeschieden waren. Die über den Stuhl ausgeschiedene Dosis lag unter 1 % (bis 5 Tage nach der Injektion). Die renale Clearance von Gadopentetat-Dimeglumin beträgt, bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche, rund 120 ml/min und ist damit mit der von Inulin bzw. ^{51}Cr -EDTA vergleichbar.

Besonderheiten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auch bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (KreatininClearance > 20 ml/min) wird Gadopentetat-Dimeglumin vollständig über die Niere ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit von Gadopentetat-Dimeglumin nimmt entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz zu. Ein Anstieg der extrarenalen Ausscheidung wurde nicht beobachtet.

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. Nach wiederholter Verabreichung von Gadopentetat-Dimeglimin an trächtige Kaninchen wurde eine verzögerte Entwicklung beobachtet. Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Gadopentetat-Dimeglimin nach einmaliger und wiederholter intravenöser sowie einmaliger intramuskulärer Applikation gaben einen Hinweis darauf, dass eine versehentliche paravenöse Applikation geringgradige lokale Reaktionen am Applikationsort zur Folge haben könnte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Pentetsäure

Meglumin

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

Die chemische, physikalische und mikrobiologische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (20–25 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung (normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C) verantwortlich.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Typ I Glas mit Bromobutylgummi und Aluminiumverschlusskappe zu je 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml oder 30 ml.

Flasche aus farblosem Typ II Glas mit Bromobutylgummi und Aluminiumverschlusskappe zu 100 ml.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das abziehbare Etikett für die Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Flaschen ist in die Patientenakte einzukleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls zu dokumentieren.

Nicht verwendetes Arzneimittel und Abfallmaterial, das durch die Anwendung entstanden ist, sowie alle Objekte, die während der Verabreichung des Arzneimittels mit einem automatischen Applikationssystem mit dem Arzneimittel in Kontakt kommen, sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RadCo-Imaging GmbH
Adenauerallee 168
53113 Bonn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

85966.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

XXXXXX