

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTELN (siehe Anhang I)

Die Gadolinium-haltigen Kontrastmittel (Gd-haltige Kontrastmittel) – Gadoversetamid, Gadodiamid, Gadopentetsäure, Gadobensäure, Gadofosveset, Gadoxetsäure, Gadoteridol, Gadobutrol und Gadotersäure – sind Injektionsmittel zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzangiographie (MRA). Die Gd-haltigen Kontrastmittel sind in unterschiedlichen Produkten für verschiedene Arten des MR-Scans verfügbar, einschließlich Leber-, Gehirn- und Ganzkörper-Scan.

Gd-haltige Kontrastmittel waren mit nephrogener systemischer Fibrose (NSF) verbunden, einem seltenen, schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Syndrom, das mit Fibrose der Haut, Gelenke und inneren Organe bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion einhergeht. Nephrogene systemische Fibrose (NSF) trat erstmals im Januar 2006 im Zusammenhang mit Gd-haltigen Kontrastmitteln auf, als sich bei fünf Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die einer MRA unterzogen wurden, zwei bis vier Wochen nach Verabreichung der Gd-haltigen Kontrastmittel Zeichen von NSF entwickelten. Darauf folgte ein Bündel von 25 NSF-Fällen (20 in Dänemark und 5 in Österreich) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, denen Gadodiamid verabreicht worden war. Seit Juni 2006 gab es Berichte von NSF im Zusammenhang mit anderen Gd-haltigen Kontrastmitteln, und dieses Problem war Gegenstand engherzogener aufsichtsbehördlicher Überprüfungen, die zu Risikominimierungsmaßnahmen auf nationaler Ebene führten.

Am 6. November 2008 ersuchte Dänemark den CHMP nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, ein Gutachten zu der Frage zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Gd-haltige Kontrastmittel im Hinblick auf ihre Anwendung bei speziellen Patientenpopulationen, die für die Entwicklung nephrogener systemischer Fibrose (NSF) stärker gefährdet sind, geändert werden sollten. Am 19. November 2008 leitete die Europäische Kommission das entsprechende Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 des Rates für zentral zugelassene Gd-haltige Kontrastmittel (Gadoversetamid und Gadofosveset) ein.

Der CHMP überprüfte alle Informationen, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden.

Das geschätzte relative NSF-Risiko, das auf der Basis der Anzahl der im Hinblick auf Störgrößen adjustierten (*unconfounded*) Fälle und der Gd-haltigen Kontrastmittel berechnet wurde, ist höher für Gadodiamid (100 %), Gadoversetamid (94 %) und Gadopentetsäure (10 %) und < 1 % für Gadoteridol und Gadotersäure. Für die anderen Gd-haltigen Kontrastmittel wurde kein relatives Risiko eingeschätzt, da ihre Anwendung zu gering ist.

Alle Gd-haltigen Kontrastmittel sind Chelatkomplexe, die Gd^{3+} enthalten. Gd^{3+} ist das hochtoxische Gadoliniumion, das potenziell durch Transmetallisierung *in vivo* freigesetzt werden kann. Das Ausmaß der Transmetallisierung unterscheidet sich zwischen den Komplexen beträchtlich, wobei die Freisetzung von Gd^{3+} aus linearen Chelaten wahrscheinlicher ist als aus zyklischen Chelaten, wo das Gadoliniumion wie in einem Käfig in einen Hohlraum eingeschlossen ist. Andere Faktoren wie Einschränkung der Nierenfunktion würden wahrscheinlich die Toxizität der Komplexe durch Verlangsamung der Gd^{3+} -Clearance erhöhen.

Ausgehend von den vorstehenden Feststellungen, erkannte der CHMP an, dass es verschiedene Kategorien des NSF-Risikos für Gd-haltige Kontrastmittel gibt:

Hohes Risiko:

a) *Nicht-ionische lineare Chelate*, einschließlich Gadoversetamid (OptiMARK) und Gadodiamid (Omniscan).

b) *Ionische lineare Chelate*: Gadopentetsäure (Magnevist, Gado-MRT-ratiopharm, MagneGita).

Mittleres Risiko:

Ionische lineare Chelate, einschließlich Gadofosveset (Vasovist), Gadoxetsäure (Primovist) und Gadobensäure (MultiHance).

Niedriges Risiko:

Makrozyklische Chelate, einschließlich Gadotersäure (Dotarem), Gadoteridol (ProHance) und Gadobutrol (Gadovist).

Der CHMP räumt ein, dass aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften, der Studien an Tieren und der Anzahl berichteter NSF-Fälle das NSF-Risiko innerhalb der Hochrisikogruppe unter Gadodiamid und Gadoversetamid höher zu sein scheint als unter Gadopentetsäure. Da jedoch das Risiko unter Gadopentetsäure wesentlich höher bleibt als das NSF-Risiko unter den anderen Kontrastmitteln mit niedrigerem Risiko, empfahl der CHMP, Gadopentetsäure in der Hochrisikogruppe zu belassen und denselben Risikominimierungsmaßnahmen zu unterziehen.

Um das erkannte Risiko, das mit Gd-haltigen Kontrastmitteln und der Entwicklung von NSF verbunden ist, zu minimieren, stimmt der CHMP folgenden Maßnahmen für die folgenden gefährdeten Patientengruppen zu:

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft wird die Anwendung Gd-haltiger Kontrastmittel wegen der Möglichkeit der Akkumulation von Gadolinium in Humangewebe nicht empfohlen. Es werden zwar nur kleine Mengen Gadoliniums in die menschliche Muttermilch ausgeschieden, aber die nicht ausgereiften fetalen Nieren könnten die Exkretion von Gadolinium verzögern, was zu der Möglichkeit einer Langzeitakkumulation von Gadolinium in Gewebe führt. Deshalb wird empfohlen, dass alle Patienten, die Gd-haltige Kontrastmittel mit hohem NSF-Risiko erhalten, das Stillen für mindestens 24 Stunden einstellen. Bei allen anderen Gd-haltigen Kontrastmitteln bleibt die Fortsetzung oder Aussetzung des Stillens dem Ermessen der Mutter nach Konsultation mit dem Arzt überlassen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialyse

Die Verwendung Gd-haltiger Kontrastmittel mit hohem Risiko ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion kontraindiziert. Wichtige Warnhinweise werden für Gd-haltige Kontrastmittel mit mittlerem und niedrigem Risiko im Hinblick auf die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion gegeben, aber unter der Bedingung, dass die Dosis während eines Scans auf ein Minimum beschränkt und zwischen den Verabreichungen ein Mindestintervall von 7 Tagen eingehalten wird.

Da das Risiko für die Hochrisikokategorie Gd-haltiger Kontrastmittel bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion unbekannt ist, wurde vereinbart, dass die Anwendung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und unter der Bedingung erfolgen sollte, dass die Dosis auf nicht mehr als *eine* Injektion der Mindestdosis während eines Scans bei einem Mindestintervall von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen eingeschränkt wird.

Es gibt keine Hinweise, die die Anwendung von Hämodialyse als Prävention oder Behandlung einer NSF bei Patienten, die sich nicht bereits einer Hämodialyse unterziehen müssen, stützen, aber bei Patienten, die bereits dialysiert werden, kann dies für die Beseitigung Gd-haltiger Kontrastmittel günstig sein. Diese Information wird in der Produktinformation aller Gd-haltigen Kontrastmittel wiedergegeben.

Lebertransplantierte Patienten

Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders für NSF gefährdet, wenn sie Gd-haltigen Kontrastmitteln, insbesondere Gd-haltigen Kontrastmitteln mit hohem Risiko, ausgesetzt werden. Deshalb ist die Anwendung Gd-haltiger Kontrastmittel mit hohem Risiko bei dieser Population kontraindiziert. Wichtige Warnhinweise werden für Gd-haltige Kontrastmittel mit mittlerem und

niedrigem NSF-Risiko im Hinblick auf die Anwendung bei dieser speziellen Population gegeben. Wenn die Anwendung jedoch erforderlich ist, werden Dosiseinschränkungen auf eine Mindestdosis während eines Scans mit einem Mindestintervall von 7 Tagen zwischen den Verabreichungen empfohlen.

Pädiatrische Patienten

Die Anwendung der Hochrisikokategorie Gd-haltiger Kontrastmittel ist bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen kontraindiziert. Die Anwendung Gd-haltiger Kontrastmittel mit mittlerem und niedrigem Risiko sollte bei Neugeborenen nur nach sorgfältiger Abwägung und unter der Bedingung der Einschränkung von Dosis und Verabreichungsintervall in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der nicht ausgereiften Nierenfunktion von Säuglingen unter 1 Jahr sollte die Anwendung aller Gd-haltigen Kontrastmittel unter der Bedingung sorgfältiger Abwägung und der Einschränkung von Dosis und Verabreichungsintervall auf nicht mehr als *eine* Injektion der Mindestdosis während eines Scans mit einem Mindestintervall von 7 Tagen zwischen den Dosisverabreichungen erfolgen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen, aber das Screening der Patienten von 65 Jahren und älter auf Nierenfunktionsstörungen ist vor der Verabreichung Gd-haltiger Kontrastmittel von besonderer Bedeutung.

Andere Vorsichtsmaßnahmen

Screening auf Nierenfunktionsstörungen

Für alle Patienten, denen Gd-haltige Kontrastmittel mit hohem NSF-Risiko verabreicht werden, wird obligatorisches Screening auf Nierenfunktionsstörungen durch Labortests vorgeschrieben. Für alle Patienten, die Gd-haltige Kontrastmittel mit mittlerem und niedrigem NSF-Risiko erhalten sollen, wird dieses Screening empfohlen. Labortests sind zur Einschätzung der Nierenfunktion aller gefährdeten Patienten wirksamer, da sich Veränderungen der Nierenfunktion oft nicht symptomatisch oder klinisch äußern.

Neben den in die Produktinformation aufgenommenen Minimierungsmaßnahmen gelangte der CHMP in Anbetracht der Hinweise, dass toxische freie Gadoliniumionen in Humangewebe zurückgehalten werden, zu dem Schluss, dass Studien zur Bewertung des Potenzials für langfristige Retention von Gadolinium im Knochen erforderlich sind. Deshalb werden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, dem CHMP innerhalb von drei Monaten nach der Entscheidung zu diesem Befassungsverfahren Protokolle und Zeitvorgaben für die Studien der Gadoliniumakkumulation im menschlichen Knochen vorzulegen. Die Testung von Knochenproben von Patienten, die sich einer Hüft- oder Knieersatzoperation unterziehen, wird empfohlen. Kofaktoren, die das Risiko für NSF möglicherweise erhöhen, wie z. B. Serumkalzium- und Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt der Verabreichung eines Gd-haltigen Kontrastmittels, sollten untersucht und Biomarker bewertet werden.

Ferner sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in 3 aufeinanderfolgenden Jahren jährlich eine Gesamtbetrachtung (Cumulative Review) zu NSF-Fällen vorlegen, und dies sollte ein Jahr nach der Entscheidung zu diesem Befassungsverfahren beginnen.

Man war sich darüber einig, dass in Europa eine harmonisierte Rückverfolgbarkeitsmethode zur wirksamen Überwachung der Anwendung Gd-haltiger Kontrastmittel benötigt wird. Die Verwendung von „Haftetiketten“, die sich von den Ampullen und Spritzen ablösen lassen, wird als geeignete Methode betrachtet und soll für alle Gd-haltigen Kontrastmittel durchgeführt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Omniscan (Gadodiamid) war mit der vorgeschlagenen Etikettierung mit Warnhinweisen bezüglich des Screenings von Patienten auf Nierenfunktionsstörungen nicht einverstanden und beantragte eine Überprüfung des Gutachtens.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützte die von dem CHMP vorgeschlagene Risikominimierung, wonach sich alle Patienten ungeachtet des Gd-haltigen Kontrastmittels einem Screening auf Nierenfunktionsstörungen unterziehen sollen. Für das Screening

sollte jedoch erst nach Bewertung der medizinischen Vorgeschichte des Patienten eine Labortestung erforderlich sein, und die Minimierungsmaßnahme sollte für alle Gd-haltigen Kontrastmittel gleich sein.

Nach Prüfung der von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten detaillierten Begründung für eine Überprüfung stimmt der CHMP zu, dass die medizinische Vorgeschichte einige Patienten mit möglichen Nierenfunktionsstörungen identifizieren könnte. Auf die medizinische Vorgeschichte allein könnte man sich jedoch verlassen, da sie nicht hinreicht, um alle gefährdeten Patienten zu identifizieren. Labortests sind wirksamer, um die Nierenfunktion aller gefährdeten Patienten einzuschätzen, da sich Veränderungen der Nierenfunktion oft nicht symptomatisch oder klinisch äußern. Die Unterstützung einer angemessenen Testung der Nierenfunktion sollte die Identifikation gefährdeter Patienten sicherstellen und die Anwendung geeigneter Diagnostika gewährleisten.

Die Anwendung dieser Risikominimierung erfolgte entsprechend den drei unterschiedlichen Kategorien des NSF-Risikos für Gd-haltige Kontrastmittel, die von dem CHMP anhand ihrer thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften erkannt wurden. Deshalb und unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Gesamtverhältnisses stimmte der CHMP zu, dass bei allen Patienten, denen Gd-haltige Kontrastmittel mit hohem NSF-Risiko verabreicht werden, obligatorisches Screening durch Labortests durchgeführt werden sollte.

Auf der Grundlage der vorstehenden Angaben gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass sein Gutachten vom 19. November 2009 mit den empfohlenen Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage entsprechend den Angaben in Anhang III zu dem Gutachten aufrechterhalten werden sollte.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND DER PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss hat das von Dänemark eingeleitete Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Gadolinium-haltige Kontrastmittel (Gd-haltige Kontrastmittel) geprüft.
- Der Ausschuss bewertete die von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Omniscan (Gadodiamid) am 25. Januar 2010 eingereichte Begründung für die Überprüfung und die wissenschaftliche Diskussion innerhalb des Ausschusses.
- Der Ausschuss hat alle vorhandenen Daten, die zur Sicherheit Gadolinium-haltiger Kontrastmittel eingereicht wurden, hinsichtlich des NSF-Risikos geprüft.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass Gadolinium-Kontrastmittel mit NSF verbunden sind und das Risiko bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, lebertransplantierten Patienten, pädiatrischer Population, während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei älteren Menschen erhöht ist.
Der CHMP erkannte ebenfalls an, dass Gd-haltige Kontrastmittel nach ihrem NSF-Risiko in 3 Risikokategorien klassifiziert werden können: hohes, mittleres und niedriges Risiko.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformation aller Gd-haltigen Kontrastmittel Sicherheitsinformationen zur Minimierung des NSF-Risikos enthalten sollte und empfahl deshalb die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen entsprechend der Risikokategorie. Darüber hinaus werden Risikominimierungsmaßnahmen im Hinblick auf die Rückverfolgbarkeit sowie die Langzeitwirkungen dieser Produkte in Europa empfohlen.

empfehl der CHMP infolgedessen die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I genannten Arzneimittel, für die die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen in Anhang III angegeben sind, und dabei die in Anhang IV angegebenen Bedingungen zu erfüllen.

ANHANG III

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

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE JEWEILIGEN ABSCHNITTE DER ZUSAMMENFASSUNG
DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FÜR DIE GADOLINIUM-HALTIGEN
KONTRASTMITTEL MIT HOHEM RISIKO AUFZUNEHMEN SIND
(Gadodiamid, Gadopentetsäure)**

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

[Aktuell genehmigten Text verwenden, unter Ergänzung von Empfehlungen für besondere Patientengruppen (Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Neugeborene, Kleinkinder und ältere Patienten)]

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase (siehe Abschnitt 4.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung, in einer Dosierung, die {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung}-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Wenn die Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern erlaubt ist, ist eine Aussage zur Verwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern hinzuzufügen]

Neugeborene bis zu 4 Wochen und Säuglinge bis zu 1 Jahr

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr darf {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung, in einer Dosierung, die {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung}-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Wenn die Verwendung durch das Alter für eine bestimmte Indikation beschränkt ist, ist eine Aussage zur Verwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern beizufügen und die Indikation und das Alter, in dem die Anwendung nicht empfohlen wird, anzugeben]

Neugeborene bis zu 4 Wochen, Säuglinge bis zu 1 Jahr und Kinder

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung, in einer Dosierung, die {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung}-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Die Anwendung für die Ganzkörper-MRT wird nicht empfohlen bei Kindern unter 6 Monaten.

[Wenn die Verwendung für die Anwendung bei Kindern, die älter als 1 Jahr sind, beschränkt ist, ist die Indikation und das Alter, in dem die Anwendung nicht empfohlen wird, anzugeben]

Neugeborene bis zu 4 Wochen, Säuglinge bis zu 1 Jahr und Kinder

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird nicht empfohlen bei Kindern unter 2 Jahren.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

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

4.3 Gegenanzeigen

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der unten stehenden Kontraindikation]

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), 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

[Mit Ausnahme der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion, zur Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern und zur Anwendung bei älteren Patienten, ist der genehmigte Text zu verwenden]

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vor der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung}, ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} und einigen anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} 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 ($\text{GFR } 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist das Risiko für die Entstehung von NSF unbekannt, daher sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

[Wenn die Anwendung für Säuglinge unter 1 Jahr nicht zugelassen ist, ist eine Aussage in Abschnitt 4.4 nicht erforderlich. Wenn die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen]

Neugeborene und Säuglinge

{Name Phantasiebezeichnung} ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

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

[Wenn die Anwendung nur für Säuglinge älter als 6 Monate zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen]

Säuglinge

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Patienten

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

[Aktuell genehmigter Text ist bezüglich der Daten zu schwangeren Frauen und tierexperimentellen Studien in Übereinstimmung mit der CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24 July 2008) zu ergänzen]

Es liegen keine Daten für die Anwendung von {Wirkstoff} bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Verwendung von {Wirkstoff} erforderlich.

oder

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

Stillzeit

[Aktuell genehmigter Text ist bezüglich der Daten zu stillenden Frauen und tierexperimentellen Studien in Übereinstimmung mit der CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24 July 2008) zu ergänzen]

Es ist nicht bekannt, ob {Wirkstoff} in die Muttermilch übergeht. Es gibt keine ausreichenden Informationen über den Übergang von {Wirkstoff} in die Tier-Milch. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Nach der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung} sollte das Stillen für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

oder

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

4.8 Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit {Name Phantasiebezeichnung} sind Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung des Hämodialyse-Wortlauts]

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

[Aktuell genehmigten Text bezüglich der Informationen für die Beseitigung verwenden]

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

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE JEWEILIGEN ABSCHNITTE DER PACKUNGSBEILAGE
FÜR DIE GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTEL MIT HOHEM RISIKO
AUFZUNEHMEN SIND
(Gadodiamid, Gadopentetsäure)**

**2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR IHNEN {Name Phantasiebezeichnung}
VERABREICHT WIRD?**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} ist erforderlich:

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur NSF]

{Name Phantasiebezeichnung} darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie an schweren Nierenproblemen leiden, oder wenn Sie ein Patient sind, der im Begriff ist, sich einer Lebertransplantation zu unterziehen oder sich vor kurzem einer Lebertransplantation unterzogen hat, da die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten mit diesen Voraussetzungen mit einer Erkrankung, genannt nephrogene systemische Fibrose (NSF), in Verbindung gebracht wurde. NSF ist eine Erkrankung die eine Verdickung der Haut und des Bindegewebes zur Folge hat. NSF kann zu einer schweren eingeschränkten Beweglichkeit der Gelenke, Muskelschwäche führen oder kann die normale Funktion innerer Organe beeinträchtigen, was möglicherweise lebensbedrohlich sein kann.

{Name Phantasiebezeichnung} darf auch Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht verabreicht werden.

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn:

[Aktuell genehmigten Text verwenden]

- Ihre Nieren nicht richtig funktionieren
- Sie sich vor kurzem einer Lebertransplantation unterzogen haben, oder bald eine erwarten

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion]

Bevor Sie {Name Phantasiebezeichnung} erhalten, benötigen Sie eine Blutuntersuchung, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern]

[Wenn die Anwendung bei Säuglingen zugelassen ist, ist die folgende Aussage hinzuzufügen]

{Name Phantasiebezeichnung} darf bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht angewendet werden. Da die Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr noch unreif ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei Säuglingen nur nach sorgfältiger Abwägung des Arztes angewendet werden.

[Wenn die Anwendung bei Säuglingen älter als 6 Monate zugelassen ist, ist die folgende Aussage hinzuzufügen]

{Name Phantasiebezeichnung} darf bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht angewendet werden. Da die Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr noch unreif ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung des Arztes angewendet werden.

[Wenn die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren nicht zugelassen ist, ist die folgende Aussage hinzuzufügen]

{Name Phantasiebezeichnung} darf bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht angewendet werden und wird für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, da {Name Phantasiebezeichnung} während der Schwangerschaft nicht angewendet werden darf, außer wenn dies unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie stillen oder kurz davor sind, mit dem Stillen zu beginnen. Das Stillen sollte für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden, nachdem Sie {Name Phantasiebezeichnung} erhalten haben.

3. WIE WIRD {Name Phantasiebezeichnung} VERABREICHT

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion, Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern und Anwendung bei älteren Patienten]

{Name Phantasiebezeichnung} darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie an schweren Nierenproblemen leiden, oder wenn Sie ein Patient sind, der im Begriff ist, sich einer Lebertransplantation zu unterziehen oder sich vor kurzem einer Lebertransplantation unterzogen hat. {Name Phantasiebezeichnung} darf auch bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht angewendet werden.

Wenn Sie eine mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion haben, dürfen Sie nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während einer Aufnahme erhalten und Sie dürfen für mindestens 7 Tage keine zweite Injektion erhalten.

[Wenn die Anwendung bei Kleinkindern erlaubt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Säuglingen hinzuzufügen]

Da die Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr unreif ist, dürfen Säuglinge nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während einer Aufnahme erhalten und sie dürfen keine zweite Injektion für mindestens 7 Tage erhalten.

Es gibt keine Notwendigkeit, Ihre Dosis anzupassen, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind, aber Sie werden eine Blutuntersuchung haben, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

4. NEBENWIRKUNGEN

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur NSF]

Es wurden Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (die eine Verhärtung der Haut zur Folge hat und außerdem das Bindegewebe und die inneren Organe betreffen kann) berichtet.

<-----

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

[Aktuell genehmigten Text verwenden unter Ergänzung der Informationen zur NSF]

Vor der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung}, ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} und einigen anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase nicht angewendet werden. {Name Phantasiebezeichnung} darf auch Neugeborenen bis zu 4 Wochen nicht verabreicht werden.

Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR } 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ist das Risiko für die Entstehung von NSF unbekannt, daher sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung, in einer Dosierung, die {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung}-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung, in einer Dosierung, die {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung}-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage. {Name Phantasiebezeichnung} darf bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen nicht angewendet werden.

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

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

{Name Phantasiebezeichnung} darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Verwendung von {Wirkstoff} erforderlich.

Nach der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung} sollte das Stillen für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

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

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE DER
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FÜR DIE
GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTEL MIT MITTLEREM RISIKO
AUFZUNEHMEN SIND
(Gadoxersäure, Gadobensäure)**

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Anweisungen für besondere Patientengruppen (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Neugeborene, Säuglinge und ältere Menschen) verwenden.]

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen erlaubt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen]

Neugeborene bis zum 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 {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Falls die Anwendung für ein bestimmtes Anwendungsgebiet altersbeschränkt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen und das Anwendungsgebiet und das Alter zu spezifizieren, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Neugeborene bis zum Alter von 4 Wochen, Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr und Kinder

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Die Anwendung zur Ganzkörper-MRT wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

[Falls die Anwendung auf Kinder über 1 Jahr beschränkt ist, ist das Anwendungsgebiet und das Alter

genau anzugeben, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Neugeborene bis zum Alter von 4 Wochen, Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr und Kinder

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Mit Ausnahme der Informationen über eingeschränkte Nierenfunktion, der Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen sowie der Anwendung bei älteren Menschen den derzeit zugelassenen Text verwenden.]

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} 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 ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

[Falls die Anwendung für Säuglingen unter 1 Jahr nicht zugelassen ist, ist keine Aussage in Abschnitt 4.4 notwendig. Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen]

Neugeborene und Säuglinge

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

[Wenn die Anwendung nur bei Säuglingen über 6 Monaten zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen]

Säuglinge

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Menschen

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

[Den derzeit zugelassenen Text mit Daten bei schwangeren Frauen und tierexperimentellen Studien gemäß der CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24. Juli 2008) ergänzen.]

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von {Wirkstoff} bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

oder

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von {Wirkstoff} bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} 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 {Name Phantasiebezeichnung} für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

4.8 Nebenwirkungen

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen über NSF verwenden.]

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} berichtet, die meist bei Patienten auftraten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

[Derzeit zugelassenen Text verwenden und Wortlaut zur Hämodialyse ergänzen]

{Name Phantasiebezeichnung} kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

[Derzeit zugelassenen Text verwenden für Informationen für die Beseitigung]

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den {Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen} ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben.

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE DER
PACKUNGSBEILAGE FÜR DIE GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTEL MIT
MITTLEREM RISIKO AUFZUNEHMEN SIND
(Gadoxersäure, Gadobensäure)**

**2. WAS MUSS VOR DER ANWENDUNG VON {Name Phantasiebezeichnung}
BEACHTET WERDEN?**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} ist erforderlich,
*[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion,
Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen und älteren Menschen verwenden.]*

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn:

- Ihre Nieren nicht richtig arbeiten.
- Sie kürzlich ein Lebertransplantat erhalten haben oder bald erhalten werden.

[Die folgende Aussage sollte hinzugefügt werden.]

Bevor Ihr Arzt entscheidet, ob er {Name Phantasiebezeichnung} bei Ihnen anwendet, wird er möglicherweise einen Bluttest durchführen, um nachzuprüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Dies trifft speziell auf Sie zu, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen nicht zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Die Sicherheit von {Name Phantasiebezeichnung} wurde bei Personen unter 18 Jahren nicht untersucht.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Neugeborene und Säuglinge

Da die Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet.

[Falls die Anwendung nur bei Säuglingen über 6 Monaten zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Säuglinge

Da die Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, da {Name Phantasiebezeichnung} in der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn es unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie das Stillen fortsetzen oder nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} das Stillen für 24 Stunden unterbrechen sollten.

3. WIE IST {Name Phantasiebezeichnung} ANZUWENDEN?

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion, Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen und älteren Menschen verwenden.]

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und Patienten, die kürzlich ein Lebertransplantat erhalten haben oder bald erhalten werden, nicht empfohlen. Ist die Anwendung jedoch erforderlich, sollten Sie nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während eines Scans erhalten und ein zweiter Scan sollte erst nach mindestens 7 Tagen bei Ihnen durchgeführt werden.

Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen erlaubt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen hinzufügen.]

Da die Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet. Neugeborene und Säuglinge sollten nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während eines Scans erhalten und ein zweiter Scan sollte erst nach mindestens 7 Tagen bei ihnen durchgeführt werden.

[Falls die Anwendung auf Kinder älter als 1 Jahr beschränkt ist, ist das Anwendungsgebiet und das Alter genau anzugeben, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

[Falls die Anwendung für ein bestimmtes Anwendungsgebiet altersbeschränkt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen und das Anwendungsgebiet und das Alter zu spezifizieren, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Die Anwendung zur Ganzkörper-MRT wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Es ist nicht notwendig, die Dosis anzupassen, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind. Möglicherweise wird ein Bluttest durchgeführt, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur NSF verwenden.]

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) berichtet.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) berichtet, die meist bei Patienten auftrat, die {Name Phantasiebezeichnung} zusammen mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln erhielten.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) bei Patienten berichtet, die {Name Phantasiebezeichnung} zusammen mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln erhielten.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln berichtet.

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

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen über NSF verwenden.]

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} 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 ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation vermieden werden, es sei denn, die diagnostische Information ist notwendig und kann mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden. Falls die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

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

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

{Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung} für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den {Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen} ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben.

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE DER
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS FÜR DIE
GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTEL MIT NIEDRIGEM RISIKO
AUFZUNEHMEN SIND
(Gadotersäure, Gadoteridol, Gadobutrol)**

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Anweisungen für besondere Patientengruppen (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Neugeborene, Säuglinge und ältere Menschen) verwenden.]

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

{Name Phantasiebezeichnung} sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} notwendig ist, sollte die Dosis {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen erlaubt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen]

Neugeborene bis zum 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 {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

[Falls die Anwendung für ein bestimmtes Anwendungsgebiet altersbeschränkt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen und das Anwendungsgebiet und das Alter zu spezifizieren, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Neugeborene bis zum Alter von 4 Wochen, Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr und Kinder

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Die Anwendung zur Ganzkörper-MRT wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

[Falls die Anwendung auf Kinder über 1 Jahr beschränkt ist, ist das Anwendungsgebiet und das Alter

genau anzugeben, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Neugeborene bis zum Alter von 4 Wochen, Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr und Kinder

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[Mit Ausnahme der Informationen über eingeschränkte Nierenfunktion, der Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen sowie Anwendung bei älteren Menschen den derzeit zugelassenen Text verwenden]

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} 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 ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} 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 {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

[Falls die Anwendung für Säuglingen unter 1 Jahr nicht zugelassen ist, ist keine Aussage in Abschnitt 4.4 notwendig. Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen.]

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 {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

[Wenn die Anwendung nur bei Säuglingen über 6 Monaten zugelassen ist, ist die folgende Aussage einzufügen]

Säuglinge

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Menschen

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

[Den derzeit zugelassenen Text mit Daten bei schwangeren Frauen und tierexperimentellen Studiengemäß der CHMP Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling (24. Juli 2008) ergänzen.]

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von {Wirkstoff} bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

oder

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von {Wirkstoff} bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). {Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} 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 {Name Phantasiebezeichnung} für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

4.8 Nebenwirkungen

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen über NSF verwenden.]

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} berichtet, die meist bei Patienten auftraten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

oder

Es wurde über Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

[Derzeit zugelassenen Text verwenden und Wortlaut zur Hämodialyse ergänzen]

{Name Phantasiebezeichnung} kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

[Derzeit zugelassenen Text verwenden für Informationen für die Beseitigung]

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den {Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen} ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben.

**ÄNDERUNGEN, DIE IN DIE ENTSPRECHENDEN ABSCHNITTE DER
PACKUNGSBEILAGE FÜR DIE GADOLINIUM-HALTIGEN KONTRASTMITTEL MIT
NIEDRIGEM RISIKO AUFZUNEHMEN SIND
(Gadotersäure, Gadoteridol, Gadobutrol)**

**2. WAS MUSS VOR DER ANWENDUNG VON {Name Phantasiebezeichnung}
BEACHTET WERDEN?**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} ist erforderlich,
*[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion,
Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen und älteren Menschen verwenden.]*

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn:

- Ihre Nieren nicht richtig arbeiten.
- Sie kürzlich ein Lebertransplantat erhalten haben oder bald erhalten werden.

[Die folgende Aussage sollte hinzugefügt werden.]

Bevor Ihr Arzt entscheidet, ob er {Name Phantasiebezeichnung} bei Ihnen anwendet, wird er möglicherweise einen Bluttest durchführen, um nachzuprüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Dies trifft speziell auf Sie zu, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen nicht zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Die Sicherheit von {Name Phantasiebezeichnung} wurde bei Personen unter 18 Jahren nicht untersucht.

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Neugeborene und Säuglinge

Da die Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet.

[Falls die Anwendung nur bei Säuglingen über 6 Monaten zugelassen ist, ist folgende Aussage hinzuzufügen.]

Säuglinge

Da die Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Sie müssen Ihren Arzt informieren, wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind oder schwanger sein könnten, da {Name Phantasiebezeichnung} in der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn es unbedingt notwendig ist.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie das Stillen fortsetzen oder nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} das Stillen für 24 Stunden unterbrechen sollten.

3. WIE IST {Name Phantasiebezeichnung} ANZUWENDEN?

Dosierung bei besonderen Patientengruppen

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur eingeschränkten Nierenfunktion, Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen und älteren Menschen verwenden.]

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen und Patienten, die kürzlich ein Lebertransplantat erhalten haben oder bald erhalten werden, nicht empfohlen. Ist die Anwendung jedoch erforderlich, sollten Sie nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während eines Scans erhalten und ein zweiter Scan sollte erst nach mindestens 7 Tagen bei Ihnen durchgeführt werden.

Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche

[Falls die Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen erlaubt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen hinzufügen.]

Da die Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr noch unausgereift ist, wird {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung durch den Arzt angewendet. Neugeborene und Säuglinge sollten nur eine Dosis von {Name Phantasiebezeichnung} während eines Scans erhalten und ein zweiter Scan sollte erst nach mindestens 7 Tagen bei ihnen durchgeführt werden.

[Falls die Anwendung auf Kinder älter als 1 Jahr beschränkt ist, ist das Anwendungsgebiet und das Alter genau anzugeben, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} wird bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

[Falls die Anwendung für ein bestimmtes Anwendungsgebiet altersbeschränkt ist, ist eine Aussage zur Anwendung bei Neugeborenen und Säuglingen einzufügen und das Anwendungsgebiet und das Alter zu spezifizieren, bei dem die Anwendung nicht empfohlen wird.]

Die Anwendung zur Ganzkörper-MRT wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.

Ältere Menschen

Es ist nicht notwendig, die Dosis anzupassen, wenn Sie 65 Jahre oder älter sind. Möglicherweise wird ein Bluttest durchgeführt, um zu prüfen, wie gut Ihre Nieren arbeiten.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen zur NSF verwenden.]

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) berichtet.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) berichtet, die meist bei Patienten auftrat, die {Name Phantasiebezeichnung} zusammen mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln erhielten.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) bei Patienten berichtet, die {Name Phantasiebezeichnung} zusammen mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln erhielten.

oder

Es wurde über nephrogene systemische Fibrose (welche zu einer Verhärtung der Haut führt und auch die Weichteile und die inneren Organe betreffen könnte) im Zusammenhang mit der Anwendung von anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln berichtet.

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

[Derzeit zugelassenen Text unter Ergänzung der Informationen über NSF verwenden.]

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} 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 ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 {Name Phantasiebezeichnung} 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. Falls die Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} notwendig ist, sollte die Dosis {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte {Name Phantasiebezeichnung} bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens {x} 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 {Name Phantasiebezeichnung} nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

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

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von {Name Phantasiebezeichnung} kann nützlich sein, um {Name Phantasiebezeichnung} 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.

{Name Phantasiebezeichnung} darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von {Wirkstoff} aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von {Name Phantasiebezeichnung} für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den {Durchstechflaschen/Spritzen/Flaschen} ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

BEDINGUNGEN FÜR DIE GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Jährliche Gesamtbetrachtung (Cumulative Review) über die Sicherheit des Arzneimittels

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten dem CHMP eine jährliche Gesamtbetrachtung (Cumulative Review) zu Fällen nephrogener systemischer Fibrose (NSF) vorlegen. Dies sollte ein Jahr nach der Entscheidung der Kommission beginnen und dann über 3 aufeinanderfolgende Jahre fortgesetzt werden.

Studie über Langzeitwirkungen

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten dem CHMP Protokolle und Zeitvorgaben für Studien vorlegen, die das Potenzial für Langzeitakkumulation von Gadolinium im menschlichen Knochen bewerten. Kofaktoren, die das Risiko von NSF erhöhen können, wie Serumkalzium- und Serumphosphatspiegel zum Zeitpunkt der Verabreichung Gd-haltiger Kontrastmittel, sollten untersucht und Biomarker bewertet werden. Die Testung der Knochenproben von Patienten, die sich einer Hüft- oder Knieersatzoperation unterziehen, wird empfohlen. Dies sollte dem CHMP innerhalb von 3 Monaten nach Entscheidung der Kommission zu diesem Befassungsverfahren vorgelegt werden.

Mitteilung

Die nationalen zuständigen Behörden sollten sicherstellen, dass verordnende Ärzte über die Maßnahmen informiert werden, denen der CHMP zur Minimierung des NFS-Risikos zugestimmt hat. Die Mitteilung sollte über das mit dem CHMP abgestimmte „Key-Message-Dokument“ (Dokument mit Schlüsselbotschaften) erfolgen.

Andere Minimierungsmaßnahmen

Zur Schaffung einer harmonisierten Rückverfolgbarkeitsmethode für die wirksame Überwachung der Anwendung Gd-haltiger Kontrastmittel in Europa sollten die nationalen zuständigen Behörden, (gegebenenfalls) koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, gewährleisten, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ablösbare („Haft“-) Etiketten auf den Ampullen und Spritzen Gd-haltiger Kontrastmittel verwenden.