

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Primovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung, Fertigspritze.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der Injektionslösung enthält 0,25 mmol Dinatriumgadoxetat (Gd-EOB-DTPA Dinatrium), entsprechend 181,43 mg Dinatriumgadoxetat.

1 Fertigspritze mit 10,0 ml enthält 1814 mg Dinatriumgadoxetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 11,7 mg Natrium/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Fertigspritze:
Klare, farblose bis schwach gelbe Flüssigkeit frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Primovist wird zur Erkennung von fokalen Leberläsionen eingesetzt und liefert Informationen über den Charakter dieser Läsionen mittels T1-gewichteter Magnetresonanztomographie (MRT).

Primovist sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann und eine Bildgebung der Spätphase erforderlich ist.

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum zur intravenösen Applikation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Art der Anwendung

Primovist ist eine gebrauchsfertige wässrige Lösung, die unverdünnt als intravenöse Bolusinjektion mit einer Flussrate von ca. 2 ml/s zu verabreichen ist. Nach der Injektion des Kontrastmittels sollte die intravenöse Kanüle / der intravenöse Zugang mit steriler 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung gespült werden.

Detaillierte Angaben zur Bildgebung siehe unter Abschnitt 5.1.

Weitere Hinweise siehe unter Abschnitt 6.6.

Dosierung

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

Die empfohlene Dosierung für Primovist ist:

Erwachsene

0,1 ml Primovist je kg Körpergewicht

Wiederholte Anwendung

Über eine wiederholte Anwendung von Primovist liegen keine klinischen Daten vor.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen
Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Anwendung von Primovist sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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 Primovist nicht zu vermeiden ist, sollte die Dosis 0,025 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 Primovist nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion

Eine Anpassung der Dosierung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Primovist sind bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Aktuell verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die für die MRT üblichen Sicherheitsvorkehrungen müssen beachtet werden, wie z. B. Ausschluss von Herzschrittmachern und ferromagnetischen Implantaten.

Diagnostische Untersuchungen unter Verwendung eines Kontrastmittels sind unter Anweisung eines Arztes mit entsprechender Schulung und einer umfassenden Kenntnis der korrekten Handhabung durchzuführen.

Nach der Injektion sollte der Patient noch mindestens 30 Minuten unter Beobachtung bleiben, da die Mehrzahl unerwünschter Reaktionen erfahrungsgemäß innerhalb dieses Zeitraums auftritt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nie-

renversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit Primovist 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 Primovist kann nützlich sein, um Primovist 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.

Ältere Patienten

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

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Primovist bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Problemen angewendet wird, da hierfür bislang nur eingeschränkte Daten verfügbar sind.

Primovist sollte Patienten mit unbehandelter Hypokaliämie nicht verabreicht werden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Primovist ist geboten bei Patienten

- mit angeborenem QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese,
- die bereits mit Rhythmusstörungen auf repolarisationsverlängernde Medikamente reagiert haben,
- die gegenwärtig mit einem repolarisationsverlängernden Medikament behandelt werden, wie z. B. Klasse III-Antiarhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol).

Primovist kann in Einzelfällen zu vorübergehenden QT-Verlängerungen führen (siehe Abschnitt 5.3).

Überempfindlichkeit

Allergieähnliche Reaktionen, einschließlich Schock, sind nach Gabe von Gadoliniumhaltigen MRT-Kontrastmitteln selten. Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb von einer halben Stunde nach Gabe des Kontrastmittels auf. Wie auch bei anderen Kontrastmitteln derselben Klasse, können jedoch in seltenen Fällen Spätreaktionen auch noch nach mehreren Stunden oder Tagen auftreten. Für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen ist das Bereithalten geeigneter Medikamente sowie die Vorbereitung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen notwendig.

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den folgenden Fällen erhöht:

- bei Patienten mit früheren Reaktionen auf Kontrastmittel
- bei Patienten mit Bronchialasthma
- bei Patienten mit allergischer Prädisposition

Bei Patienten mit allergischer Veranlagung (insbesondere mit den oben genannten Gegebenheiten in der Vorgeschichte) darf

eine Entscheidung über die Anwendung von Primovist erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten, die Betablocker anwenden, in verstärkter Form auftreten, insbesondere wenn ein Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker anwenden, auf die Standardbehandlung mit Beta-Agonisten gegen Überempfindlichkeitsreaktionen möglicherweise nicht ansprechen.

Die Injektion des Kontrastmittels muss sofort abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Lokale Unverträglichkeit

Eine intramuskuläre Anwendung muss unbedingt vermieden werden, da dadurch lokale Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zu fokalen Nekrosen verursacht werden können (siehe Abschnitt 5.3).

Anreicherung im Körper

Nach Verabreichung von Dinatriumgadoxetat kann es zu einer Anreicherung von Gadolinium im Gehirn und in anderen Körpergeweben (Knochen, Leber, Nieren, Haut) kommen. Dies kann zu dosisabhängigen Verstärkungen der T1-gewichteten Signalintensität im Gehirn führen, vor allem im Nucleus dentatus, Globus pallidus und Thalamus. Die klinischen Folgen sind nicht bekannt. Der mögliche diagnostische Nutzen der Anwendung von Dinatriumgadoxetat bei Patienten, bei denen wiederholte Untersuchungen erforderlich sind, ist gegen die mögliche Ablagerung von Gadolinium im Gehirn und anderen Geweben abzuwägen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 11,7 mg Natrium pro ml. Dies entspricht 0,585 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g. Die Dosierung beträgt 0,1 ml/kg Körpergewicht. Bei einer 70 kg schweren Person entspricht dies 82 mg Natrium (= 4,1 % der empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da der Transport von Dinatriumgadoxetat in die Leber möglicherweise durch OATP-Transporter vermittelt wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass potente OATP-Inhibitoren Wechselwirkungen hervorrufen können, die den Leberkontrasteffekt reduzieren. Jedoch gibt es bislang keine klinischen Daten, die diese Theorie bestätigen.

Eine Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Erythromycin die Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Primovist nicht beeinflusst. Es wurden keine weiteren klinischen Wechselwirkungsstudien mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Interferenz erhöhter Bilirubin- oder Ferritin-spiegel bei Patienten

Erhöhte Bilirubin- oder Ferritinspiegel können den Leberkontrasteffekt von Primovist reduzieren (siehe Abschnitt 5.1).

Interferenz mit diagnostischen Tests

Die Serumeisenbestimmung mit Hilfe komplexometrischer Methoden (z. B. Ferrozin-Komplexbildungsmethode) kann aufgrund des in der Kontrastmittellösung enthaltenen freien Komplexbildners bis zu 24 Stunden nach der Untersuchung mit Primovist falsche Werte ergeben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zu einer Anwendung von Dinatriumgadoxetat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Primovist darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Dinatriumgadoxetat 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 in die Milch ausgeschiedenen geringen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von Primovist für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität.

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

Primovist hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Primovist basiert auf Daten mit mehr als 1.900 Patienten in klinischen Studien sowie aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 0,5\%$) bei Patienten, die Primovist erhalten, sind Übelkeit, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Blutdruckanstieg, Rückenschmerzen und Schwindel.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung bei Patienten nach der Anwendung von Primovist ist der anaphylaktoide Schock.

Verzögerte allergische Reaktionen (nach Stunden bis zu mehreren Tagen) wurden selten beobachtet.

Die meisten unerwünschten Wirkungen waren vorübergehend und von leichter bis mittelschwerer Intensität.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die in Zusammenhang mit der Anwendung von Primovist beobachteten Nebenwirkungen werden in der folgenden Tabelle nach

Systemorganklassen (MedDRA Version 12.1) geordnet dargestellt. Um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und damit verbundenen Erkrankungen zu beschreiben, wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden ihrer Häufigkeit nach entsprechend zugeordnet. Häufigkeitsgruppen werden folgendermaßen definiert: häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Nebenwirkungen, die ausschließlich aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung stammen und für die eine Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar ist, sind unter „nicht bekannt“ aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde über Veränderungen von Laborwerten wie z. B. erhöhte Serumeisenwerte, erhöhte Serumbilirubinwerte, Anstieg der Lebertransaminasen, Hämoglobinabnahme, Anstieg der Amylase, Leukozyturie, Hyperglykämie, erhöhte Urinalbuminwerte, Hyponatriämie, erhöhtes anorganisches Phosphat, Serumproteinabnahme, Leukozytose, Hypokaliämie und erhöhte LDH-Spiegel berichtet. Während der klinischen Studien erfolgte eine regelmäßige EKG-Überwachung; bei einigen Patienten wurde eine vorübergehende QT-Verlängerung beobachtet, allerdings ohne damit verbundene unerwünschte klinische Ereignisse.

Es wurde über Fälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln berichtet (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, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es konnten keine Anzeichen und Symptome einer Überdosierung beschrieben werden.

Primovist-Einzeldosen in einer Konzentration von 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) Körpergewicht wurden gut vertragen.

Bei einer begrenzten Anzahl von Patienten wurde in klinischen Studien eine Dosis von 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) Körpergewicht geprüft; bei diesen Patienten wurde ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse



Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien oder aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung bei mit Primovist behandelten Patienten

Systemorganklassen (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit/ anaphylaktoide Reaktion (z. B. Schock*, Hypotonie, Pharynx-Larynx-Ödem, Urtikaria, Gesichtsodem, Rhinitis, Konjunktivitis, Schmerzen im Abdominal- bereich, Hypästhesie, Niesen, Husten, Blässe)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Dysgeusie Parästhesie Parosmie	Tremor Akathisie	Ruhelosigkeit
Herzerkrankungen			Schenkelblock Palpitation	Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Blutdruckanstieg Gesichtsrötung (Flush)		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Atemwegserkrankungen (Dyspnoe*, Atemnot)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Mundtrockenheit	Beschwerden im Mund Erhöhter Speichelfluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Pruritus**	Makulopapulöser Ausschlag Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Brustschmerzen Reaktionen an der Injektionsstelle (unterschiedlicher Ausprägung)*** Hitzegefühl Schüttelfrost Müdigkeit Befindlichkeitsstörung	körperliche Beschwerden Unwohlsein	

* Lebensbedrohliche und/oder tödliche Fälle wurden berichtet. Diese Berichte entstammen Erfahrungen nach der Zulassung.

** Pruritus (generalisierter Pruritus, Juckreiz am Auge)

*** Reaktionen an der Injektionsstelle (verschiedenartige) beinhaltet die folgenden Begriffe: Extravasation an der Injektionsstelle, Brennen an der Injektionsstelle, Kältegefühl an der Injektionsstelle, Irritationen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle

beobachtet, wobei jedoch keine neuartigen unerwünschten Wirkungen festgestellt wurden.

Bei versehentlicher extremer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen, wobei auch besonders auf die Herzrhythmusaktivität zu achten ist. In diesem Fall ist eine Auslösung von QT-Verlängerungen möglich (siehe Abschnitt 5.3).

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: paramagnetisches Kontrastmittel, ATC-Code: V08 C A10

Wirkmechanismus

Primovist ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomo-

graphie. Der kontrastverstärkende Effekt wird durch Gadoxetat (Gd-EOB-DTPA), ein ionischer Komplex aus Gadolinium (III) und dem Liganden Ethoxybenzyl-Diethylen-triamin-pentaessigsäure (EOB-DTPA) vermittelt. Wenn T1-gewichtete Aufnahmesequenzen in der Protonen-Kernspintomographie verwendet werden, führt die durch das Gadoliniumion induzierte Verkürzung der Spin-Gitter-Relaxationszeit der angeregten Atomkerne zu einer Anhebung der Signalintensität und damit gegebenenfalls zu einer Bildkontrastverstärkung bestimmter Gewebe.

Pharmakodynamische Wirkungen

Dinatriumgadoxetat führt selbst in niedrigen Konzentrationen zu einer deutlichen Verkürzung der Relaxationszeiten. Bei pH 7, einer magnetischen Feldstärke von 0,47 T und 40°C beträgt die Relaxivität (r₁) – ermittelt aus dem Einfluss auf die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T₁) der Protonen im Plasma – ca. 8,18 l/mmol/s und die Relaxivität (r₂) – ermittelt aus dem Einfluss auf die Spin-Spin-Relaxationszeit (T₂) – ca. 8,56 l/mmol/s.

Bei 1,5 T und 37°C betragen die entsprechenden Relaxivitäten im Plasma r₁ = 6,9 l/mmol/s und r₂ = 8,7 l/mmol/s. Die Relaxivität zeigt eine leichte, umgekehrt proportionale Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes.

EOB-DTPA bildet mit dem paramagnetischen Gadoliniumion einen stabilen Komplex, der eine extrem hohe thermodynamische Stabilität aufweist (log K_{GdI} = 23,46). Gd-EOB-DTPA ist eine sehr gut wasserlösliche, hydrophile Verbindung mit einem Verteilungskoeffizienten von 0,011 zwischen n-Butanol und dem Puffer bei pH 7,6.

Aufgrund seines lipophilen Ethoxybenzyl-Restes weist Dinatriumgadoxetat eine zweiphasige Wirkungsweise auf: nach Bolusinjektion erfolgt zunächst eine Verteilung in den Extrazellularraum und anschließend eine selektive Aufnahme durch Hepatozyten.

Im Lebergewebe beträgt die Relaxivität r₁ 16,6 l/mmol/s (bei 0,47 T), was zu einer verstärkten Signalintensität des Lebergewebes führt.

Danach wird Dinatriumgadoxetat in die Galle ausgeschieden.

In Läsionen, die keine oder nur minimale Leberzellfunktionen aufweisen (Zysten, Metastasen, die meisten Leberzellkarzinome) wird Primovist nicht angereichert. Gut differenzierte Leberzellkarzinome können funktionstüchtige Hepatozyten enthalten und in der Hepatozyten-Bildgebungsphase eine Signalverstärkung aufweisen. Deshalb sind zusätzliche klinische Informationen zur Absicherung der richtigen Diagnose erforderlich.

Bei klinisch relevanten Konzentrationen zeigt die Substanz keine inhibitorischen Wechselwirkungen mit Enzymen.

Bildgebung

Im Anschluss an die Bolusinjektion von Primovist dient die dynamische Bildgebung in der arteriellen, portalvenösen und Equilibrium-Phase mit den zeitlich unterschiedlichen Verstärkungsmustern verschiedener Leberläsionen als Basis für die radiologische Charakterisierung der Läsionen.

Die Kontrastverstärkung des Leberparenchyms in der Hepatozytenphase hilft bei der Identifizierung von Anzahl, segmentaler Verteilung, Darstellung und Abgrenzung von Leberläsionen, dies verbessert die Detektion von Läsionen. Das unterschiedliche Verstärkungs-/Washout-Muster der Leberläsionen ergänzt die Informationen aus der dynamischen Phase.

Die verzögerte (Hepatozyten-) Phase kann 20 Minuten nach der Injektion mit einem Bildgebungsfenster untersucht werden, das mindestens 120 Minuten andauert. Die klinischen Studien zeigen, dass 20 Minuten nach Injektion minimal bessere diagnostische Ergebnisse erzielt werden als 10 Minuten nach Injektion.

Bei Patienten, die eine Hämodialyse benötigen, sowie bei Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten (> 3 mg/dl) ist das Bildgebungsfenster auf 60 Minuten reduziert.

Die hepatische Exkretion von Primovist führt zur Signalverstärkung der biliären Strukturen.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der gebrauchsfertigen Lösung Primovist sind:

Osmolalität bei 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viskosität bei 37 °C (mPa·s)	1,19
Dichte bei 37 °C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Kinder und Jugendliche

Eine Beobachtungsstudie wurde mit 52 pädiatrischen Patienten (im Alter von > 2 Monaten bis < 18 Jahren) durchgeführt. Patienten wurden für eine Primovist-verstärkte Leber-MRT ausgewählt, um vermutete oder bekannte fokale Leberläsionen zu beurteilen. Zusätzliche diagnostische Information wurde erzielt, wenn Nativaufnahmen kombiniert mit kontrastmittelverstärkten Leber-MR-Aufnahmen mit reinen Nativaufnahmen verglichen wurden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden berichtet, jedoch wurde keines dieser Ereignisse vom Prüfarzt mit Primovist in Zusammenhang

gebracht. Aufgrund des retrospektiven Charakters und der geringen Patientenzahl in der Studie kann keine definitive Schlussfolgerung in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Population gezogen werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Gabe ist das Konzentration-Zeit-Profil von Gd-EOB-DTPA mittels eines bi-exponentiellen Abfalls zu beschreiben.

Gd-EOB-DTPA verteilt sich im Extrazellulärraum (Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht ca. 0,21 l/kg).

Die Substanz hat nur eine geringe Proteinbindung (weniger als 10 %).

Die Verbindung durchdringt die Plazentaschranke nur in geringem Ausmaß.

Dinatriumgadoxetat ist ein lineares Gadolinium-haltiges Kontrastmittel. Studien haben ergeben, dass Gadolinium nach Gabe von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln im Körper angereichert wird. Dies schließt eine Anreicherung im Gehirn und in anderen Geweben und Organen ein. Bei linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln kann dies zu dosisabhängigen Verstärkungen der T1-gewichteten Signalintensität im Gehirn führen, vor allem im Nucleus dentatus, Globus pallidus und Thalamus. Verstärkungen der Signalintensität und nicht klinische Daten zeigen, dass Gadolinium von linearen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln freigesetzt wird.

Biotransformation

Dinatriumgadoxetat wird nicht metabolisiert.

Elimination

Gd-EOB-DTPA wird in gleichem Maß renal und hepatobiliär eliminiert. Die Halbwertszeit von Gd-EOB-DTPA betrug ca. 1 Stunde. Die Pharmakokinetik war bis zu einer Dosis von 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) dosislinear. Es wurde eine Gesamtclearance im Serum (Cl_{tot}) von ca. 250 ml/min nachgewiesen, die renale Clearance (Cl_r) entspricht hingegen ca. 120 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Physiologischen Änderungen der Nierenfunktion mit dem Alter zufolge war die Plasmaclearance von Dinatriumgadoxetat bei Probanden < 65 Jahren von 210 ml/min auf 163 ml/min bei älteren Probanden (65 Jahre und älter) reduziert. Die terminale Halbwertszeit und die systemische Exposition waren bei älteren Probanden erhöht (jeweils 2,3 Stunden und 197 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$, verglichen mit 1,6 Stunden und 153 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$).

Die renale Ausscheidung erfolgte bei allen Probanden vollständig nach 24 Stunden, ohne Unterschied zwischen älteren und < 65 Jahre alten gesunden Probanden.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion ein leichter bis mittlerer Anstieg der Plasmakonzentration, Halbwertszeit und Exkretion mit dem Urin sowie eine Ab-

nahme der hepatobiliären Exkretion beobachtet. Es wurden jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede der hepatischen Signalverstärkung beobachtet.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, insbesondere bei Patienten mit abnorm hohem Serum-Bilirubinspiegel (> 3 mg/dl) stieg die Fläche unter der Kurve (AUC) auf 259 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$ im Vergleich zu 160 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$ in der Kontrollgruppe. Die Eliminationshalbwertszeit erhöhte sich auf 2,6 Stunden im Vergleich zu 1,8 Stunden in der Kontrollgruppe. Die hepatobiliäre Exkretion verringerte sich erheblich auf 5,7 % der verabreichten Dosis und die hepatische Signalverstärkung ist bei diesen Patienten reduziert.

Bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Fläche unter der Kurve (AUC) um das 6fache auf ungefähr 903 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$ erhöht und die terminale Halbwertszeit auf etwa 20 Stunden verlängert. Eine Hämodialyse erhöhte die Clearance von Dinatriumgadoxetat (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer durchschnittlichen Dialysedauer von ca. 3 Stunden, eine Stunde nach der Injektion beginnend, wurden etwa 30 % der Dinatriumgadoxetat-Dosis durch Hämodialyse eliminiert. Zusätzlich zur Clearance durch Hämodialyse wird bei diesen Patienten ein wesentlicher Teil der verabreichten Dinatriumgadoxetat-Dosis biliär ausgeschieden, wie die durchschnittliche Detektion von etwa 50 % der Dosis in den Fäzes innerhalb von 4 Tagen (Bereich 24,6–74,0 %, $n = 6$ Patienten) gezeigt hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur akuten und subchronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kontaktsensibilisierenden Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kardiale Sicherheit

In Versuchen an telemetrierten wachen Hunden wurde bei der höchsten getesteten Dosis von 0,5 mmol/kg, was dem 20fachen der Dosis beim Menschen entspricht, eine geringe und vorübergehende QT-Verlängerung beobachtet. In hohen Konzentrationen blockierte Gd-EOB-DTPA HERG Kanäle und verlängerte die Dauer des Aktionspotentials in isolierten Papillarmuskeln von Meerschweinchen. Dies deutet darauf hin, dass Primovist möglicherweise eine QT-Verlängerung auslöst, wenn es überdosiert wird.

Studien zur Sicherheits-Pharmakologie zeigten keine auffälligen Befunde in anderen Organsystemen.

Reproduktionstoxikologie und Laktation

In einer Embryotoxizitätsstudie an Kaninchen wurden eine erhöhte Anzahl von Postimplantationsverlusten und eine erhöhte Abortrate nach wiederholter Gabe von 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA beobachtet, was dem 25,9fachen (basierend auf der Körperoberfläche) oder etwa dem 80fachen (basierend auf dem Körpergewicht) der für den Menschen empfohlenen Dosis entspricht.



Bei säugenden Ratten wurde weniger als 0,5 % der intravenös verabreichten Dosis (0,1 mmol/kg) radioaktiv markierten Gadoxetats in die Muttermilch abgesondert. Nach oraler Anwendung war die Absorption bei Ratten mit 0,4 % sehr gering.

Daten zu juvenilen Tieren

Studienergebnisse zur Toxizität mit einmaliger und wiederholter Anwendung bei neonatalen und juvenilen Ratten unterschieden sich qualitativ nicht von den bei adulten Ratten beobachteten. Die juvenilen Ratten sind jedoch empfindlicher.

Lokale Verträglichkeit

Lokale Unverträglichkeitsreaktionen wurden nur nach intramuskulärer Gabe von Gd-EOB-DTPA beobachtet.

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trinatriumcaloxetat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Trometamol
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

5 Jahre (Glas-Fertigspritze)
3 Jahre (Kunststoff-Fertigspritze)

Das Arzneimittel ist sofort nach Anbruch zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasspritzen: 10-ml-Fertigspritzen mit einem Kolben aus farblosem silikonisiertem Glas Typ I, Ph. Eur., einem silikonisierten Kolbendichtungsstopfen aus Chlorobutyl-Elastomer, Nadelschutzkappe aus Chlorobutyl-Elastomer-Kautschuk, einem Luer-Lock-Anschluss aus Polysulfon und einer Sicherheitskappe aus Polypropylen.

Kunststoffspritzen: 10-ml-Fertigspritzen mit einem Kunststoffkolben aus farblosem Cycloolefinpolymer, Spitzenverschluss aus thermoplastischem Elastomer, verschlossen mit einem Kolbenstopfen aus silikonisiertem Brombutyl-Gummi.

Packungsgrößen

1 und 5 × 10 ml (in 10-ml-Fertigspritze)
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Kontrolle

Dieses Arzneimittel ist eine klare, farblose bis schwach gelbe Lösung. Es sollte vor Anwendung visuell überprüft werden.

Bei starker Verfärbung, Vorhandensein von Partikeln oder defektem Behältnis darf Primovist nicht angewendet werden.

Handhabung

Die Fertigspritze darf erst unmittelbar vor der Untersuchung der Packung entnommen und für die Injektion vorbereitet werden.

Die Verschlusskappe sollte erst unmittelbar vor der Anwendung von der Fertigspritze entfernt werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: 0214 30-5 13 48
Fax: 0214 2605-5 16 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60470.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
26. November 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
26. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt