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).
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 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

Die empfohlene Dosierung für Primovist ist:

Erwachsene

0,1 ml je kg Körpergewicht Primovist

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/1,73m^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 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 ist bei Kindern unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Aktuell verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ältere Menschen (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 dieser Zeit 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 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 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 Menschen

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 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-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol).

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

Überempfindlichkeit

Allergieähnliche Reaktionen, einschließlich Schock, sind nach Gabe von MRT-Kontrastmitteln auf Gadolinium-Basis 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 nach mehreren Stunden oder Tagen auftreten. Für die Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Bereitstellung 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) sollte 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 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 11,7 mg Natrium pro ml und die Dosierung beträgt 0,1 ml/kg Körpergewicht. Dies sollte bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät erhalten, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da der Transport von Dinatriumgadoxetat in die Leber durch OATP-Transporter vermittelt wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass potente OATP-Inhibitoren Wechselwirkungen hervorrufen, die den Leberkontrasteffekt reduzieren. Jedoch gibt es bislang keine klinischen Daten, die diese Theorie bestätigen.
Eine Wechselwirkungsstudie an gesunden Personen 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 Ferritinspiegel 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 Erfahrungen mit der Anwendung von Dinatriumgadoxetat bei Schwangeren vor. Tierexperi-

mentelle 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 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 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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das übergreifende Sicherheitsprofil von Primovist basiert auf Daten aus klinischen Studien mit mehr als 1900 Patienten und aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung.

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

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist der anaphylaktoide Schock.

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

Die meisten unerwünschten Wirkungen waren vorübergehend und leicht bis mittelschwer.

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. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion sowie deren Synonyme und Begleiterscheinungen zu beschreiben.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden ihrer Häufigkeit entsprechend zugeordnet. Häufigkeitsgruppen werden folgendermaßen definiert:

Häufig: ≥1/100 bis <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 bis <1/100
Selten: ≥1/10.000 bis <1/1.000

Nebenwirkungen, die ausschließlich aus Anwendungsbeobachtungen nach der Zulassung stammen, für welche eine Häufigkeit nicht berechnet werden kann, sind unter „nicht bekannt“ aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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-Ödeme, Urtikaria, Gesichtsödeme, Rhinitis, Konjunktivitis, Schmerzen im Abdominalbereich, 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 Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Erbrechen Mundtrockenheit	Beschwerden im Mund erhöhte Sekretion der Speicheldrüse	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Pruritus**	Makulopapulärer Ausschlag Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		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 stammen aus Erfahrungen nach der Zulassung.

** Pruritus (generalisierter Pruritus, Juckreiz am Auge)

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

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, erhöhte LDH-Spiegel berichtet. Während der klinischen Studien erfolgte eine regelmäßige EKG-Überwachung; bei einigen Patienten wurde eine vorübergehende QT-Verlängerung beobachtet, allerdings ohne dass damit unerwünschte klinische Ereignisse verbunden waren.

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 anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind nicht beschrieben worden.

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 eine Dosis von 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) Körpergewicht in klinischen Studien geprüft; bei diesen Patienten wurde ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet, wobei jedoch keine neuartigen unerwünschten Wirkungen festgestellt wurden.

Bei versehentlicher extremer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen, wobei auch besonders auf die Herztätigkeit zu achten ist. In diesem Fall ist die 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 Magnetresonanztomographie. Der kontrastverstärkende Effekt wird durch Gadoxetat (Gd-EOB-DTPA), einen ionischen Komplex aus Gadolinium (III) und dem Liganden Ethoxybenzyl- Diethylentriaminpentaessigsäure (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 (r_1) – ermittelt aus dem Einfluss auf die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T_1) der Protonen im Plasma – ca. 8,18 l/mmol/s und die Relaxivität (r_2) – ermittelt aus dem Einfluss auf die Spin-Spin-Relaxationszeit (T_2) – ca. 8,56 l/mmol/s.
Bei 1,5 T und 37 °C betragen die entsprechenden Relaxivitäten im Plasma r_1 = 6,9 l/mmol/s und r_2 = 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_{Gdl} = -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 r_1 16,6 l/mmol/s (bei 0,47 T), was zu einer verstärkten Signalintensität 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 der Leberläsionen, dies verbessert die Erkennung der 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) wird 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_2O)	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 Patientenanzahl 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 durch bi-exponentiellen Abfall 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 passiert nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke, und die Plazentaschranke wird nur in geringem Ausmaß durchdrungen.

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 Menschen (65 Jahre und älter)
Physiologischen Änderungen der Nierenfunktion mit dem Alter zufolge war die Plasmaclearance von Dinatriumgadoxetat von 210 ml/min bei nicht älteren Menschen auf 163 ml/min bei älteren Menschen (65 Jahre und älter) reduziert. Die terminale Halbwertszeit und die systemische Exposition waren bei älteren Menschen erhöht (jeweils 2,3 Stunden und 197 µmol*h/l, verglichen mit 1,6 Stunden und 153 µmol*h/l).
Die renale Ausscheidung erfolgte bei allen Personen vollständig nach 24 Stunden, ohne Unterschied zwischen älteren und nicht älteren gesunden Personen.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter und mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurde ein leichter bis mittlerer Anstieg der Plasmakonzentration, Halbwertszeit und Exkretion durch den Urin sowie eine Abnahme der hepatobiliären Exkretion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion 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 µmol*h/l im Vergleich zu 160 µmol*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 terminaler Niereninsuffizienz im Endstadium ist die Fläche unter der Kurve (AUC) um das 6fache auf ungefähr 903 µmol*h/l erhöht und die terminale Halbwertszeit auf etwa 20 Stunden verlängert. Hämodialyse erhöhte die Clearance von Dinatriumgadoxetat (siehe Abschnitt 4.4). Bei einer durchschnittlichen Dialysedauer von ca. 3 Stunden wurden etwa 30% der Dinatriumgadoxetat-Dosis durch Hämodialyse, 1 Stunde nach der Injektion beginnend, eliminiert. Zusätzlich zur Clearance durch Hämodialyse wird bei diesen Patienten ein wesentlicher Teil der verabreichten Dinatriumgadoxetat-Dosis biliär ausgeschieden, wie die durchschnittliche Wiederfindung von etwa 50% 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) an radioaktiv markiertem Gadoxetat in die Muttermilch abgesondert. Die Aufnahme nach oraler Anwendung bei Ratten war mit 0,4% sehr gering.

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 x 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 Austria GesmbH
Herbststraße 6-10
1160 Wien

8. Zulassungsnummer

1–25757

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
2. März 2005 / 26. März 2014
10. Stand der Information
November 2015
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.