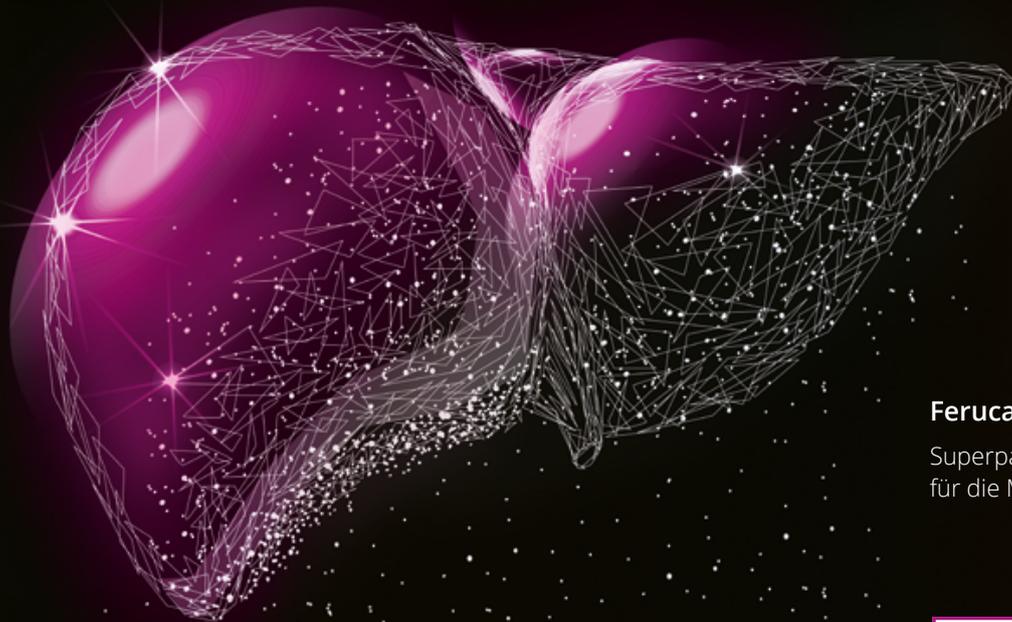




PRODUKT BROSCHÜRE.

Resotran®

Ferucarbotran.



Ferucarbotran (Eisenoxid-Nanopartikel).

Superparamagnetisches Kontrastmittel
für die MRT-Leber-Bildgebung.

Resotran®

Ferucarbotran.

INHALT.

| | |
|----|--|
| 4 | Pharmakodynamische Eigenschaften |
| 6 | Indikationen |
| 7 | Dosierung |
| 8 | Art der Anwendung |
| 9 | Bildaufnahme |
| 10 | Vorschlag: Leber-MRT Workflow |
| 11 | Sequenz-Bezeichnungen nach Herstellern |
| 12 | Vorschlag: Befundungsalgorithmus |
| 13 | Handelsform und Referenzen |
| 14 | Literatur |

PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN.

Resotran® ist eine stabile wässrige Suspension von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln, die mit Carboxydextran beschichtet sind. Die Größe der beschichteten Eisenoxid-Partikel ist mit der von großen natürlich vorkommenden Proteinen vergleichbar.

Aufgrund der superparamagnetischen Eigenschaften des Eisenoxids verkürzt Resotran® vorwiegend die T_2 -Relaxationszeit und bewirkt eine Verzerrung des lokalen Magnetfeldes, wobei beide Mechanismen einen ausgeprägten Signalverlust in der Umgebung des Eisenoxids hervorrufen, insbesondere auf den T_2 - und T_2^* -gewichteten Bildern. Der T_2^* -Effekt ist besonders ausgeprägt nach der Phagozytose von Resotran® durch Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) während der Akkumulationsphase (T2-Spätphase).

Dadurch unterscheidet die SPIO-unterstützte MRT zwischen lebereigenem und nicht-lebereigenem Gewebe basierend auf der zellulären Zusammensetzung und Funktion. Die Präsenz der RES-Zellen ist typisch für leber-eigenes Gewebe.

Außerdem kann die hohe T_1 -Relaxivität von Resotran® für eine dynamische Bildgebung während der vaskulären Phase und für die Gefäßdarstellung mittels Magnet-Resonanz-Angiographie (MRA) genutzt werden.

| Substanz | Relaxivität, Plasma, 37°C | | Literatur |
|---------------|--|--|--|
| | R1 (mM ⁻¹ s ⁻¹) | R2 (mM ⁻¹ s ⁻¹) | |
| Ferucarbotran | 19,4 | 185,8 | Reimer et al., DOI 10.1007/s00330-002-1721-7 |
| Gadobensäure | 5,5 | 11,0 | Hao et al., DOI 10.1002/jmri.23725 |
| Gadoxetsäure | 6,2 | 11,0 | |

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der gebrauchsfertigen Resotran®-Suspension sind:

| | |
|---|-----------|
| Osmolalität bei 37°C (mOsm/kg H ₂ O) | 314 |
| Viskosität bei 37°C (mPa) | 1,0 |
| Dichte bei 37°C (g/ml) | 1,061 |
| pH | 5,5 – 7,0 |

WIRKSTOFFZUSAMMENSETZUNG.

Arzneilich wirksame Bestandteile:

1 ml Injektionssuspension enthält 540 mg Ferucarbotran (entsprechend 28 mg oder 0,5 mmol Eisen)

Sonstige Bestandteile:

(S)-Milchsäure (E270), Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke

Rötlich-braune Suspension

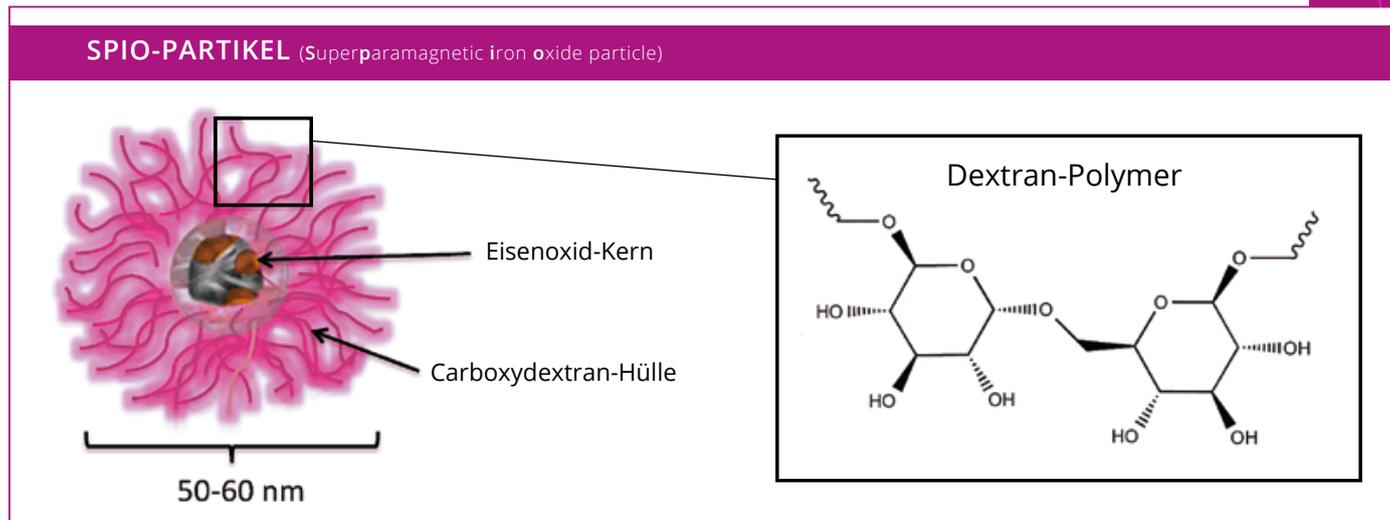


Abb. 1 | Schematische Darstellung eines Ferucarbotran-SPIO-Partikels

INDIKATIONEN.

Resotran® ist ein Kontrastmittel zur Anwendung für die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Darstellung fokaler Leberläsionen, wenn eine Untersuchung ohne Kontrastmittel keine eindeutige Diagnose ermöglicht.

Resotran® wird bei Erwachsenen angewendet.

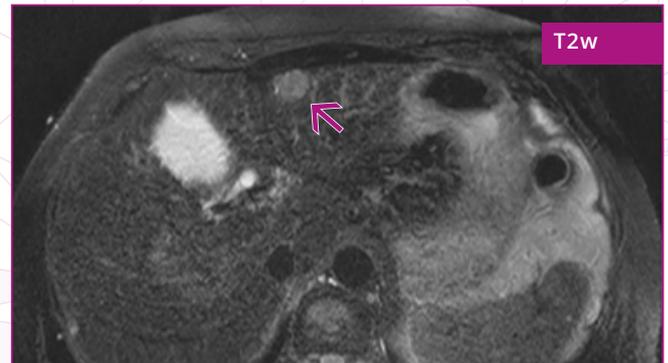
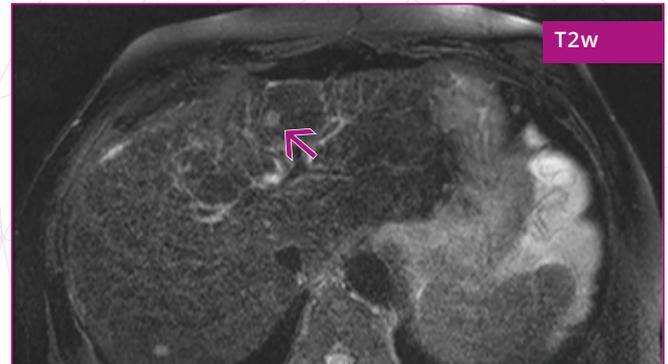


Abb. 2 | Darstellung fokaler Leberläsionen: HCC (Nodule-in-Nodule)

oben: T2w fettgesättigt nach Ferucarbotran, hyperintenser kleiner Knoten in Segment 2 innerhalb raumfordernder Läsion mit Signalabfall (Nodule-in-Nodule) [↖]

unten: T2w fettgesättigt nach Ferucarbotran, hyperintenser HCC-Knoten in Segment 3 (subcapsulär) [↖]

DOSIERUNG.

ERWACHSENE

Die empfohlene Dosierung für Resotran® bei Erwachsenen ist:

Bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg:
0,9 ml Resotran® (entsprechend 486 mg Ferucarbotran oder 0,45 mmol Eisen).

Bei Patienten mit einem Körpergewicht ab 60 kg:
1,4 ml Resotran® (entsprechend 756 mg Ferucarbotran oder 0,7 mmol Eisen).

Ältere Menschen oder Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Wiederholte Gabe:

Es liegen keine klinischen Daten über eine wiederholte Verabreichung von Resotran® vor. Resotran® sollte erst wieder verabreicht werden, wenn die Signalabschwächung in der Leber auf den Ausgangswert zurückgegangen ist. Dies ist frühestens nach 14 Tagen der Fall.

KINDER UND JUGENDLICHE

Resotran® darf bei Kindern und Jugendlichen auf Grund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

ART DER ANWENDUNG.

Resotran® ist eine gebrauchsfertige wässrige Injektionssuspension zur intravenösen Verabreichung. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten der Applikation:

1

Resotran®-Injektion
mittels KM-Injektor.

2

Resotran®-Injektion
von Hand.



*Genauere Informationen
entnehmen Sie bitte unserer
Applikationsbroschüre.*

Um eine standardisierte Verabreichung des Kontrastmittels zu erzielen,
ist die Verwendung eines Kontrastmittel-Injektors zu bevorzugen.

BILDAUFNAHME.

Unmittelbar nach der Verabreichung von Resotran® als Bolusinjektion ist eine T1-dynamische Bildgebung (arteriell und arteriell-venös) möglich, gerne auch als Dixon-Sequenz. Diagnostische Informationen über die intrahepatischen Gefäße lassen sich z.B. mittels T1-Dynamik gewinnen.

Eine Darstellung während der leberspezifischen Spätphase T2w ist 10 Minuten bis mindestens 8 Stunden nach der Injektion möglich.

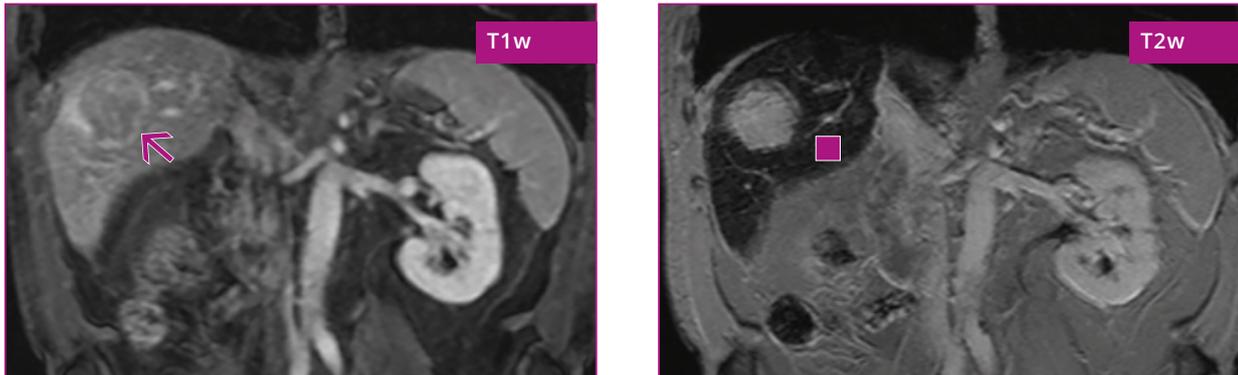


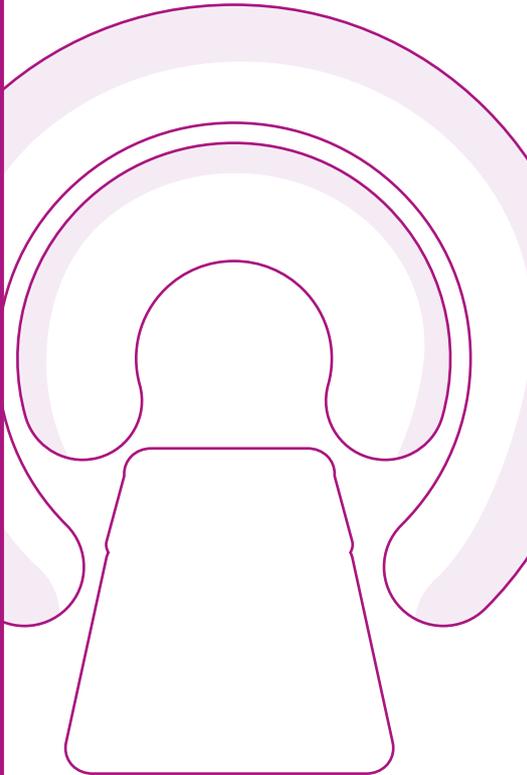
Abb. 3 | Darstellung fokaler Leberläsionen: HCC

links: T1w fettgesättigt, früharterielle Phase, randständig leicht hypervaskularisierter Tumor re. Leberlappen [↖]

rechts: T2w nach Ferucarbotran, normales Lebergewebe ist hypointens [■]

VORSCHLAG: LEBER-MRT WORKFLOW.

Exemplarisch:



1.

T1 + T2 nativ:

- Sequenzen aus dem Standardprotokoll

2.

Resotran®-Gabe als Bolus-Injektion:

- gewichtsadaptiert (s. Fachinformation)
- als Bolus starten

3.

T1-Dynamik:

- Arterielle Phase und arteriell-venöse Phase starten, z.B. T1-DIXON

4.

10 Minuten Wartezeit:

- DWI; zusätzliche T1 fatsat-Sequenzen in anderen Ebenen (coronar oder sagittal), wenn gewünscht

5.

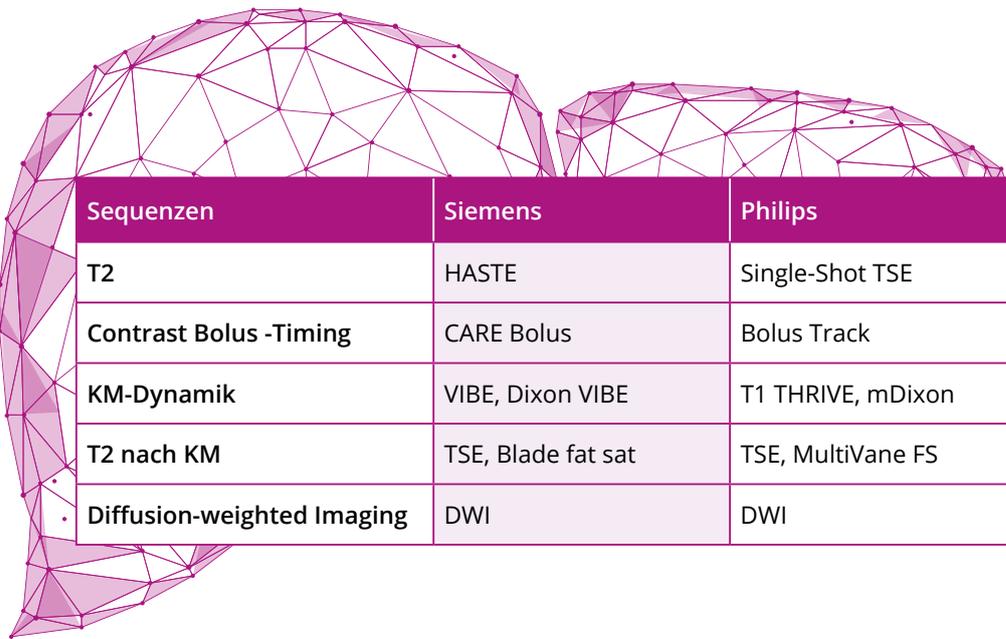
T2-Spätphase - Nanopartikel-MRT:

- ab 10 Minuten post-injectionem (mit oder ohne fatsat möglich)

Hinweis: Resotran® hat in der T1w „blood-pool“ Eigenschaften, d. h. es diffundiert nicht ins Interstitium und verbleibt für längere Zeit in den Gefäßen; dieser Effekt bleibt längere Zeit erhalten (s. Fachinformation).

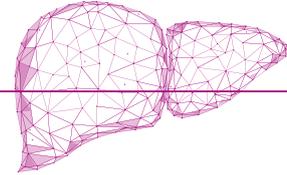
SEQUENZBEZEICHNUNGEN.

Übersicht der Sequenzbezeichnungen nach MRT-Herstellern:



| Sequenzen | Siemens | Philips | GE |
|----------------------------|--------------------|-------------------|------------------------|
| T2 | HASTE | Single-Shot TSE | Single-shot FSE (FRSE) |
| Contrast Bolus -Timing | CARE Bolus | Bolus Track | Smart Prep |
| KM-Dynamik | VIBE, Dixon VIBE | T1 THRIVE, mDixon | LAVA-XV |
| T2 nach KM | TSE, Blade fat sat | TSE, MultiVane FS | PROPELLER 3.0 |
| Diffusion-weighted Imaging | DWI | DWI | DWI |

VORSCHLAG: BEFUNDUNGSALGORITHMUS.



1

Identifikation von intrahepatischen Läsionen mit erhöhter Signalintensität mittels der T2 Spätphase-Sequenz („searching sequence“). Diese stellen nicht-lebereigenes Gewebe dar, welches potenziell maligne ist und bedürfen einer weiteren Differenzierung. Normales Leberparenchym bzw. benigne Läsionen zeichnen sich durch eine niedrige Signalintensität aus.

Das Vorhandensein von Kupffer'schen Sternzellen, welche die eisenhaltigen Nanopartikel phagozytieren und dadurch den Signalabfall verursachen, ist indikativ für normales Lebergewebe.

2

Vergleich der intrahepatischen Läsionen mit erhöhter Signalintensität aus der T2 Spätphase-Sequenz mit

- der T1w-Dynamik (arterielle und arteriell-venöse Phase)
- mit Diffusion
- den nativen Sequenzen für die weitere Differenzierung

Folgende biologische Eigenschaften des Gewebes können zusätzlich erhoben werden:

- a Architektur der Gefäße/Perfusion (z.B. Homogenität der früharteriellen Kontrastierung, Irisblendenphänomen u.ä.)
- b Läsionen mit erhöhter Diffusionsrestriktion sind beim Vorhandensein der SPIO im umliegenden Leberparenchym besser abgrenzbar (schärferer Kontrast)
- c Evtl. zusätzliche Informationen zum Fettgehalt der Läsionen bei Verwendung der DIXON-Technik in den T1-dynamischen Sequenzen

HANDELSFORM.



Resotran® 540 mg/ml wird als gebrauchsfertige Injektionssuspension in Durchstechflaschen aus Glas mit 1,5 ml Füllvolumen angeboten.

ART.-NR. 71740 | PZN 18165919

REFERENZEN.

- Fachinformation Resotran® (Stand: Januar 2024)
- Ferucarbotran-SPIO-Partikel | Abb. 1 adaptiert aus Abdollah et al., Faraday Discussions, Vol. 175 (2014)
- Kasuistiken 1 und 2 | Abb. 2 und Abb. 3 mit freundlicher Genehmigung von Privatdozent Dr. Tobias Jakobs, München
- Art der Anwendung; Sequenzbezeichnungen | interne Dokumentation der b.e.imaging GmbH
- **Hinweis:** Die dargestellten Beispiele können geschützte Sequenzen der genannten Firmen sein.
- Vorschläge: Leber-MRT Workflow; Befundungsalgorithmus | interne Dokumentation der b.e.imaging GmbH

LITERATUR.

Daldrup-Link HE: Ten things you might not know about iron oxide nanoparticles. *Radiology* 2017; 284: 616-629.

Arami H. et al: In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nano-particles. *Chem Soc Rev.* 2015 Dec 7; 44(23): 8576–8607.

Chou C-T et al., Characterization of hyperintense nodules on T1-weighted liver magnetic resonance imaging: Comparison of Ferucarbotran-enhanced MRI with accumulation-phase FS-T1WI and gadolinium-enhanced MRI. *Journal of the Chinese Medical Association* 74 (2011) 62-68.

Chou C-T et al., Percentage of signal intensity loss for characterization of focal liver lesions in patients with chronic liver disease using ferucarbotran-enhanced MRI. *British J of Radiol* 2010; 83: 1023-1028.

Fischer M et al., Feasibility of Semiquantitative Liver Perfusion Assessment by Ferucarbotran Bolus Injection in Double-Contrast Hepatic MRI. *J of Magnetic Resonance Imaging* 36:168–176 (2012).

Grazioli L et al., Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Liver MRI With SHU 555 A (RESOVIST): New Protocol Infusion to Improve Arterial Phase Evaluation—A Prospective Study. *J of Magnetic Resonance Imaging* 29:607–616 (2009).

Harisinghani MG et al: MRI Contrast agents for evaluating focal hepatic lesions. *Clinical Radiology* 2001; 9: 714-725.

Higashihara H et al., Differential diagnosis between metastatic tumors and nonsolid benign lesions of the liver using ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur Journal of Radiology* 73 (2010) 125–130.

Ishiyama k et al., Tumor-Liver Contrast and Subjective Tumor Conspicuity of Respiratory-Triggered T2-Weighted Fast Spin-Echo Sequence Compared with T2*- Weighted Gradient Recalled-Echo Sequence for Ferucarbotran-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Hepatic Malignant Tumors. *J of Magnetic Resonance Imaging* 27:1322–1326 (2008).

Kim H et al.: Diffusion-weighted imaging versus superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI: exclusive and combined values in the assessment of hepatic metastases. *Magn. Res. Imaging* 2012; 30: 554-61.

Kim YK et al.: Detection of liver metastases: Gadoteric acid-enhanced three-dimensional MR imaging versus ferucarbotran-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol* 2010; 73: 131-6.

Kopp AF et al., MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology* 1997; 204: 749-56.

Li Y-W et al., Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging for focal hepatic lesions: systematic review and meta-analysis. *WJG* 2015; 21: 4334-4344.

Mainenti PP et al.: Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdomin Imaging* 2010; 35: 511-521.

Manfredi, S; Lepage, C; Hatem, C; Coatmeur, O; Faivre, J; Bouvier, AM; Alberts, SR; Poston, GJ Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Clin. Colorectal. Cancer* 2011, 10, 258–265.

Maurea S et al., Diagnostic accuracy of MR imaging to identify and characterize focal liver lesions: comparison between gadolinium and superparamagnetic iron oxide contrast media. *Quant Imaging Med Surg* 2014;4(3):181-189.

Muhi A et al.: Diagnosis of colorectal hepatic metastases: Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging. *JMRI* 2010; 32: 1132-40.

Reimer P. u. Balzer T: Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol* 2003; 13: 1266-1766.

Renzulli M et al., Imaging of colorectal liver metastases: new developments and pending issues. *Cancers* 2020; 12: 151.

Saito K et al., Validation study of perfusion parameter in hypervascular hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia using dynamic susceptibility magnetic resonance imaging with superpara-magnetic iron oxide: comparison with single level dynamic CT arteriography. *Quant Imaging Med. Surg.* 2020; 10: 1298-1306.

Santoro L et al., Resovist enhanced MRI imaging of the liver: does quantitative assessment help in focal lesion classification and characterization. *JMRI* 2009; 30: 1012-1020.

Tokunaga s et al., Assessment of ablative margin by MRI with ferucarbotran in radiofrequency ablation for liver cancer: comparison with enhanced CT. *The British Journal of Radiology*, 85 (2012), 745–752.

Vogl T et al., Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* (2003) 13:262–272.

Wang YXJ and Idee JM: A comprehensive literature update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg.* 2017 Feb;7(1):88-122.

Wang YXJ: Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg* 2011; 1: 35-40.

Zhang, W; Song, T: The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. *Drug Discov. Ther.* 2014, 8, 194–200.

b.e.imaging GmbH

Dr.-Rudolf-Eberle-Straße 8 - 10
76534 Baden-Baden

E: be-imaging@bendergruppe.com

www.bendergruppe.com

71940_2_07|2024

Resotran® 540 mg/ml Injektionssuspension Ferucarbotran. **Zusammensetzung:** **Wirkstoff:** 1 ml Inj.-susp. enth. 540 mg Ferucarbotran, entspr. 28 mg oder 0,5 mmol Eisen. 1,5 ml Inj.-susp. enth. 810 mg Ferucarbotran, entspr. 42 mg oder 0,75 mmol Eisen. **Sonstige Bestandteile:** (S)-Milchsäure (E270), Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Natriumhydroxid (E524) zur pH-Einstellung, Wasser f. Inj.-zwecke. **Anwendungsgebiete:** Diagnostikum. Kontrastmittel zur Anwendung für die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) zur Darstellung fokaler Leberläsionen, wenn eine Untersuchung ohne Kontrastmittel keine eindeutige Diagnose ermöglicht. Resotran® wird bei Erwachsenen angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ferucarbotran od. gegen Dextran od. gegen einen der sonstigen Bestandteile. Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegenüber anderen parenteral verabreichten eisenhaltigen Arzneimitteln. **Nebenwirkungen:** Bei Anw. an mehr als 1000 Pat. wurden die nachfolgend genannten Nebenwirkungen beobachtet: **Erkrank. des Immunsystems:** Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen. Nicht bekannt: anaphylaktoider Schock, anaphylaktoide Reaktion. **Psychische Erkrank.:** Selten: Angst. **Erkrank. des Nervensystems:** Häufig: Parästhesie. Gelegentl.: Kopfschmerz, Geschmacksstörungen. Selten: Krampfanfälle, Schwindel, Hypästhesie, Parosmie. Nicht bekannt: Bewusstlosigkeit, Bewusstseinsstörung. **Augenerkrank.:** Nicht bekannt: Konjunktivitis. **Herzerkrank.:** Gelegentl.: Schmerzen in der Brust. Nicht bekannt: Herzstillstand, Tachykardie. **Gefäßkrank.:** Häufig: Vasodilatation. Selten: Hypertonie, Phlebitis. Nicht bekannt: Kreislaufkollaps, Hypotonie, Hitzewallung. **Erkrank. der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums:** Selten: Dyspnoe, vermehrter Husten, Rhinitis. Nicht bekannt: Atemstillstand, Bronchospasmus, Cyanose, Oropharyngeale Schwellung. **Erkrank. des Gastrointestinaltrakts:** Gelegentl.: Erbrechen, Übelkeit. Nicht bekannt: Abdominalschmerzen. **Erkrank. der Haut u. des Unterhautgewebes:** Gelegentl.: Pruritus, Hautrötung. Selten: Urtikaria, Ekzem. Nicht bekannt: Angioödem, Hyperhidrosis, Erythem. **Allg. Erkrank. u. Beschwerden am Verabreichungsort:** Häufig: Schmerzen. Gelegentl.: Asthenie, Rückenschmerzen, Reaktionen an der Inj.-stelle. Nicht bekannt: Wärmegefühl, Gesichtsoedem. **Untersuchungen:** Nicht bekannt: Anstieg Plasmaeisen- u. Ferritinspiegel, Abnahme Faktor XI-Aktivität, Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). **Hinweise:** Nur anzuwenden, wenn geschulte Fachkräfte f. anaphylaktische Reaktionen verfügbar u. kardio-pulmonale Reanimation durch eine entspr. Ausrüstung sichergestellt sind. Der Pat. sollte mind. 30 Minuten nach jeder Inj. hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden. Weitere Informationen s. Fachinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** b.e.imaging GmbH, Dr.-Rudolf-Eberle-Straße 8-10, D-76534 Baden-Baden, be-imaging@bendergruppe.com

Stand: Januar 2024



Resotran®

Ferucarbotran.