

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Primovist 0,25 mmol/ml, injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller 0,25 mmol dinatriumgadoxetat (dinatrium Gd-EOB-DTPA) motsvarande 181,43 mg dinatriumgadoxetat.

1 injektionsflaska med 5,0 ml innehåller 907 mg dinatriumgadoxetat,
1 injektionsflaska med 7,5 ml innehåller 1361 mg dinatriumgadoxetat,
1 injektionsflaska med 10,0 ml innehåller 1814 mg dinatriumgadoxetat.

Hjälpämnen med känd effekt: 11,7 mg natrium/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös till svagt gul lösning fri från synliga partiklar.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primovist är ett kontrastmedel för detektion av fokala leverlesioner och ger information om karakterisering av lesioner vid T1-viktad magnetisk resonanstomografi (MRT).

Primovist ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT) samt när fördröjd (sen) avbildning krävs.

Läkemedlet är avsedd endast för diagnostiska undersökningar vid intravenös administrering.

4.2 Dosering och administreringssätt

Administreringssätt

Primovist lösning är klar för användning och ska ges utan spädning som en intravenös bolusinjektion med en injektionshastighet på ca 2 ml/sek. Injektion ska följas av sköljning med steril 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning.

Se avsnitt 5.1 för detaljerad information angående bildtagning.

För ytterligare instruktioner, se avsnitt 6.6.

Dosering

Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Den rekommenderade dosen av Primovist är:

Vuxna:

0,1 ml per kg kroppsvikt Primovist.

Upprepad administrering:

Klinisk information beträffande upprepad administrering av Primovist saknas.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Användning av Primovist ska undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT (se avsnitt 4.4). Om användning av Primovist inte kan undvikas ska dosen inte överstiga 0,025 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med Primovist inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är ej nödvändig.

Barn

Säkerhet och effekt av Primovist har inte fastställts hos patienter under 18 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iakttas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Sedvanliga säkerhetskrav för MRT, till exempel exkludering av patienter med pacemaker och ferromagnetiska implantat gäller också vid användning av Primovist.

Diagnostiska undersökningar med kontrastmedel skall utföras under överinseende av en läkare med kompetens inom området samt med erfarenhet av denna typ av undersökningar.

Efter administreringen bör patienten hållas under uppsikt i minst 30 minuter då tidigare erfarenheter av kontrastmedel visat att majoriteten biverkningar inträffar inom denna tid.

Nedsatt njurfunktion

Före administrering av Primovist rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk kraftigt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Då det finns risk att NSF kan uppstå med Primovist, bör användning undvikas till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT.

Hemodialys kort tid efter administrering av Primovist kan vara till nytta för att avlägsna Primovist från kroppen. Det finns inga belägg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

Äldre

Eftersom renalt clearance av gadoxetat kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

Patienter med hjärt- kärlsjukdom

Försiktighet bör iakttagas då Primovist ges till patienter med allvarlig hjärt- kärlsjukdom eftersom tillgängliga data på användningen av kontrastmedel än så länge är begränsade.

Primovist bör inte användas på patienter med obehandlad hypokalemi.

Primovist ska användas med särskild aktsamhet på patienter som

- har känt medfött långt QT syndrom eller om sjukdomen har förekommit inom familjen.
- har sedan tidigare känt arytmier vid användning av läkemedel som förlänger hjärtats repolariseringstid
- för närvarande använder något läkemedel känt för att förlänga hjärtats repolariseringstid t ex antiarytmika klass III (t ex amiodaron, sotalol)

Primovist kan orsaka övergående QT-förlängning hos enskilda patienter (se avsnitt 5.3).

Överkänslighet

Administrering av gadolinium-innehållande MRT kontrastmedel kan i sällsynta fall ge allergiliknande reaktioner inkluderande chock. Majoriteten av biverkningarna inträffar inom 30 minuter efter administrering men liksom för andra kontrastmedel av denna typ kan i sällsynta fall fördröjda allergiska reaktioner inträffa flera timmar eller dagar efter administrering. Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner liksom beredskap för insättning av nödutrustning ska finnas till hands.

Risken att få överkänslighetsreaktioner är större hos patienter med

- tidigare reaktioner mot kontrastmedel
- anamnes med bronkialastma
- anamnes med allergiska sjukdomar

Hos patienter med allergisk disposition (i synnerhet med anamnes på ovan nämnda tillstånd) måste beslutet att använda Primovist fattas efter särskilt noggrann utvärdering av nytta-risk-förhållandet.

Hos patienter som behandlas med betablockerare kan överkänslighetsreaktioner vara mycket kraftiga särskilt vid samtidig bronkialastma. Försiktighet skall iakttas eftersom patienter som behandlas med beta-blockerare inte alltid svarar på standardbehandling med beta-agonister mot överkänslighet.

Om överkänslighetsreaktioner inträffar ska administrering av kontrastmedlet omedelbart avbrytas.

Lokal överkänslighet

Intramuskulär administration kan ge lokala överkänslighetsreaktioner, såsom fokala nekroser och måste därför undvikas (se avsnitt 5.3).

Akkumulering i kroppen

Efter administrering av dinatriumgadoxetat kan gadolinium ansamlas i hjärnan och andra kroppsvävnader (skelett, lever, njurar, hud) och orsaka dosberoende ändringar i T1-viktad signalintensitet i hjärnan, särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Kliniska följder är okända. De eventuella diagnostiska fördelarna med att använda dinatriumgadoxetat hos patienter som kommer att behöva upprepade MRT-undersökningar ska vägas mot risken för ansamling av gadolinium i hjärnan och andra vävnader.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 11,7 mg natrium per ml, vilket motsvarar 0,585% av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag av 2 gram natrium för vuxna, (4,1% (82mg)) baserat på den mängd som ges till en person som väger 70 kg). Doseringen är 0,1 ml/kg kroppsvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom transport av gadoxetat till levern kan medieras av OATP-transportörer kan det inte uteslutas att potenta OATP-hämmare kan orsaka läkemedelsinteraktioner som minskar kontrasteffekten i levern. Inga kliniska data har dock presenterats som stöd för denna teori. En interaktionsstudie på friska försökspersoner visade att samtidig administrering av erytromycin inte påverkade Primovists effekt och farmakokinetik. Inga ytterligare kliniska interaktionsstudier med andra läkemedel har genomförts.

Patienter med ökade bilirubin- eller ferritin-nivåer

Ökade bilirubin- eller ferritin-nivåer kan reducera kontrasteffekten av Primovist i levern (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med diagnostiska tester/analyser

Då kontrastmedlet innehåller komplexbildande ämnen kan bestämningen av serumjärn med kompleximetriska metoder (t.ex Ferrocine complexation method) ge falska värden upp till 24 timmar efter undersökning med Primovist.

4.6 Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Data om gadoliniumbaserade kontrastmedel i gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan passera placenta. Det är okänt om exponering för gadolinium är förknippad med negativa

effekter hos fostret. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt 5.3). Primovist skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadoxetat.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölks (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av Primovist ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på nedsättning av fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Primovist har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Primovists totala säkerhetsprofil baseras på data från mer än 1 900 patienter i kliniska prövningar och från övervakning efter marknadsintroduktion.

De vanligaste observerade biverkningarna ($\geq 0,5\%$) hos patienter som får Primovist är illamående, huvudvärk, värmekänsla, förhöjt blodtryck, ryggsmärta och yrsel.

Den allvarligaste biverkningen hos patienter som får Primovist är anafylaktisk chock.

Fördröjda allergiska reaktioner (flera timmar till flera dagar senare) har i sällsynta fall observerats.

De flesta av biverkningarna var övergående och av mild till måttlig svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som observerats med Primovist presenteras i tabellen nedan. De är klassificerade efter organsystemklass (MedDRA version 12.1). Den mest tillämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en specifik reaktion, dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar från kliniska prövningar klassificeras efter frekvens. Frekvensgrupperna definieras enligt följande: vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; sällsynta: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$. Biverkningar som endast identifierats vid övervakning efter marknadsintroduktion och där frekvensen inte kunnat uppskattas, anges under "ingen känd frekvens".

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar eller vid övervakning efter marknadsintroduktion hos patienter som behandlats med Primovist

Organsystem- klasser (MedDRA)	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar	Sällsynta biverkningar	Ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet/ anafylaktisk reaktion (t.ex. chock*, hypotension, faryngolaryngealt ödem, urtikaria, ansiktsödem, rinit, konjunktivit, magsmärtor, hypoestesi, nysningar, hosta, hudblekhet)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Svindel Yrsel Dysgeusi Parestesi Parosmi	Tremor Akatisi	Rastlöshet
Hjärtat			Grenblock Hjärtklappning	Takykardi
Blodkär		Blodtryckshöjning Rodnad		
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum		Påverkan på luftvägarna (Dyspné*, Andnöd)		
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar Muntorrhet	Obehag i munhålan Ökad salivutsöndring	
Hud och subkutan vävnad		Utslag Klåda**	Makulopapulöst utslag Ökad svettning	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Ryggsmärta		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		Bröstsmärta Reaktioner vid injektionsstället (av olika slag)*** Värmekänsla Frossa Trötthet ”Konstig känsla”	Obehagskänsla Sjukdomskänsla	

* Livshotande fall och/eller fall med dödlig utgång har rapporterats. Dessa rapporter kom från erfarenhet efter marknadsintroduktion.

** Klåda (allmän klåda, kliande ögon)

*** Reaktionen vid injektionsstället (av olika slag) omfattar följande: blödning i vävnad vid injektionsstället, brännkänsla vid injektionsstället, köldkänsla vid injektionsstället, irritation vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förändringar i laboratorievärden såsom förhöjt serumjärn, bilirubin, levertransaminas, amylas, albumin i urinen, oorganiskt fosfat och LDH, sänkt hemoglobin och serumproteiner samt leukocyter i urinen, hyperglykemi, hyponatremi, leukocytos, hypokalemi har rapporterats i kliniska prövningar.

EKG kontrollerades regelbundet i kliniska studier och övergående QT förlängning utan åtföljande biverkningar observerades hos vissa patienter.

Fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga överdoseringsfall har rapporterats och därför kan överdoseringssymptom ej karakteriseras.

Engångsdoser av Primovist upp till 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) kroppsvikt tolererades väl.

En dos på 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) kroppsvikt testades på ett begränsat antal patienter i kliniska studier. Biverkningsfrekvensen var högre hos dessa patienter men inga nya oönskade effekter observerades.

Då en oavsiktlig överdosering kan framkalla QT förlängning (se 5.3) skall patienten övervakas noga och EKG utföras.

Primovist kan elimineras med hemodialys. Det finns dock inga belägg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paramagnetiskt kontrastmedel

ATC-kod: V08CA10

Verkningsmekanism

Primovist är ett paramagnetiskt kontrastmedel för MRT. Den kontrastförstärkande effekten förmedlas av gadoxetat (Gd EOB DTPA), ett jonkomplex bestående av gadolinium (III) och liganden etoxibensyl-dietylentriamin-pentaättiksyra (EOB-DTPA). När T1-viktade bildsekvenser används vid protonmagnetisk resonanstomografi inducerar gadoliniumjoner förkortning av spin-lattice relaxationstiden hos exciterade atomkärnor vilket leder till förstärkt signalstyrka och därav kontrastförstärkning av vissa vävnader.

Farmakodynamisk effekt

Dinatriumgadoxetat leder till en tydlig förkortning av relaxationstiderna även vid låga koncentrationer. Vid pH 7, en magnetfältstyrka på 0,47 T och 40 °C är relaxiviteten (r_1) – fastställd genom inverkan på spin-lattice-relaxationstiden (T_1) hos plasmaprotoner – omkring 8,18 l/mmol/sek, och relaxiviteten (r_2) – fastställd genom inverkan på spin-spin-relaxationstiden (T_2) – är omkring 8,56 l/mmol/sek. Vid 1,5 T och 37 °C är respektive relaxiviteter i plasma $r_1 = 6,9$ l/mmol/sek och $r_2 = 8,7$ l/mmol/sek. Relaxiviteten visar ett ringa omvänt beroende av magnetfältstyrkan.

EOB-DTPA bildar ett stabilt komplex med paramagnetiska gadolinium-joner med hög termodynamisk stabilitet (log KGdl = -23,46). Gd-EOB-DTPA är lösligt i vatten och är ett hydrofilt ämne med en fördelningskoefficient mellan n-butanol och buffert vid pH 7,6 på omkring 0,011.

På grund av sina lipofila etoxibensylidel uppvisar dinatriumgadoxetat en bifasisk verkningsmekanism: först distribution i det extracellulära rummet efter bolusinjektion och därefter selektivt upptag av hepatocyter. Relaxiviteten r_1 i levervävnad är 16,6 l/mmol/sek (vid 0,47 T), vilket medför ökad signalstyrka i levervävnad. Därefter utsöndras dinatriumgadoxetat i gallan.

Primovist ackumuleras ej i lesioner utan/med minimal hepatocytfunktion (cystor, metastaser, de flesta typer av hepatocellulär cancer). Då väl-differentierade hepatocellulära karcinom eventuellt kan innefatta fungerande hepatocyter, kan en viss kontrastförstärkning förekomma vid bildtagning i hepatocytfasen. Det krävs därför ytterligare klinisk information för att fastställa korrekt diagnos.

Substansen uppvisar inte någon signifikant hämmande interaktion med enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Bildtagning

Efter bolusinjektion av Primovist utförs dynamisk bildtagning under arteriell, portovenös, samt jämviktsfas för att studera det temporala kontrastförstärkningsmönstret i leverlesioner, och utgör basis för radiologisk karakterisering av dessa förändringar.

Förstärkning av signalintensiteten i det normala leverparenkymet under hepatocytfasen underlättar identifiering av leverlesioner beträffande antal, segmentell distribuering, visualisering och avgränsning och förbättrar därmed detektionen. De olika förstärknings-/utsköljningsmönstren för leverlesioner bidrar till informationen i den dynamiska fasen.

Bildtagning i ackumulationsfas (hepatocytfas) kan påbörjas från 20 minuter efter injektionen och kan vara i minst 120 minuter. Kliniska studier visar en minimal förbättring i det

diagnostiska och tekniska utbytet i undersökningar som startades 20 respektive 10 minuter efter injektionen.

Tidsintervallet minskar till 60 minuter hos patienter som behandlas i hemodialys samt hos patienter med förhöjda bilirubinvärden (>3 mg/dl).

Hepatisk utsöndring av Primovist resulterar i signalförstärkning av gallvägar.

De fysikalisk-kemiska egenskaperna hos Primovist, som är en färdigblandad injektionsvätska, är följande:

Osmolalitet vid 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viskositet vid 37°C (mPa * s)	1,19
Densitet vid 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Pediatrik population

En observationsstudie utfördes hos 52 pediatrika patienter (i åldern >2 månader och <18 år). Patienter remitterades för Primovist-förstärkt MRT av levern för att utvärdera misstänkta eller kända fokala leverlesioner. Ytterligare diagnostisk information erhöles när kombinerade icke-kontrastförstärkta och kontrastförstärkta MR-bilder av levern jämfördes med enbart icke-kontrastförstärkta MR-bilder. Allvarliga biverkningar rapporterades, men prövare bedömde att ingen var relaterad till Primovist. På grund av studiens retrospektiva karaktär och det lilla urvalet, kan ingen säker slutsats dras om effekt och säkerhet i denna population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös administrering minskar plasmakoncentrationerna av Gd-EOB-DTPAs bi-exponentiellt.

Gd-EOB-DTPA distribueras inom det intravaskulära rummet (Distributionsvolym vid steady state är ca 0,21 l/kg).

Graden av plasmaproteinbindning är låg ($< 10\%$).

Gd-EOB-DTPA diffunderar endast i ringa grad över placentabarriären.

Dinatriumgadoxetat är ett linjärt gadoliniuminnehållande kontrastmedel. Studier har visat att efter exponering för Gadoliniuminnehållande kontrastmedel-medel stannar gadolinium kvar i kroppen. Detta omfattar ansamling i hjärnan samt andra vävnader och organ. Med de linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedlen kan detta orsaka dosberoende öknings i T1-viktad signalintensitet i hjärnan, särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Signalintensitetsökningar och icke-kliniska data visar att gadolinium frisätts från linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedel.

Metabolism

Dinatriumgadoxetat metaboliseras inte.

Eliminering

Gd-EOB-DTPA elimineras till lika stora delar renalt och hepatobiliärt. Halveringstiden är ca

1 timme. Farmakokinetiken är dosproportionell vid doser upp till 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg). Total serumclearance (Cl_{tot}) är ca 250 ml/min medan renal clearance (Cl_r) motsvarar ca 120 ml/min.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (65 år och äldre)

I enlighet med fysiologiska förändringar i njurfunktionen med åldern, minskade plasmaclearance av dinatriumgadoxetat från 210 ml/min hos icke-äldre försökspersoner till 163 ml/min hos äldre försökspersoner som var 65 år och äldre. Terminal halveringstid och systemisk exponering var högre hos de äldre (2,3 timmar och 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim/l}$, jämfört med 1,6 timmar respektive 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim/l}$). Den renala utsöndringen var fullständig efter 24 timmar hos alla försökspersoner utan någon skillnad mellan äldre och icke-äldre friska försökspersoner.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

Lätt till måttlig ökning av plasmakoncentration, halveringstid och urinutsöndring samt minskad hepatobiliär utsöndring har observerats hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Däremot har inga kliniskt relevanta skillnader med avseende på lever-kontrastförstärkning observerats.

Hos patienter med svår leversvikt, särskilt patienter med onormalt höga (>3 mg/dl) serum-bilirubin nivåer ökade AUC till 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim/l}$ jämfört med 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim/l}$ i kontrollgruppen. Elimineringshalveringstiden ökade till 2,6 timmar jämfört med 1,8 timmar i kontrollgruppen. Den hepatobiliära utsöndringen minskade betydligt till 5,7 % av den administrerade dosen och den hepatiska kontrastförstärkningen reducerades hos dessa patienter.

Hos patienter med långt framskriden njursvikt ökade AUC 6 gånger till omkring 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim/l}$ och den terminala halveringstiden förlängdes till omkring 20 timmar. Hemodialys ökar clearance av dinatriumgadoxetat (se avsnitt 4.4). Ca 30 % av dinatriumgadoxetat avlägsnades med hemodialys som börjar 1 timme efter injektion och som i snitt varar ca 3 timmar. Förutom clearance genom hemodialys utsöndras en betydande fraktion av den administrerade gadoxetatdosen via gallan hos dessa patienter, vilket visas av ett genomsnittligt utbyte på omkring 50 % i feces inom 4 dagar (spridning 24,6 till 74,0 %, $n=6$ patienter).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och kontaktallergiframkallande potential visade inte några särskilda risker för människa.

Hjärtsäkerhet

I en studie på telemetriövervakade vakna hundar observerades en svag och övergående QT förlängning vid den högsta testade dosen på 0,5 mmol/kg, vilket motsvarar 20 gånger den rekommenderade dosen hos människa. Vid höga koncentrationer orsakade GD-EOB-DTPA blockering av HERG-kanalen samt förlängning av aktionspotentialens varaktighet i isolerade papillarmuskler från marsvin. Detta tyder på att en överdos av Primovist kan orsaka QT förlängning.

I säkerhetsstudier har inga ytterligare iakttagelser gjorts beträffande andra kroppsorgan.

Reproduktionstoxikologi och laktation

I en embryotoxicitetsstudie på kanin observerades ett ökat antal postimplantationsförluster och en ökad abortfrekvens efter upprepad administrering av 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, vilket motsvarar 25,9 gånger (baserat på kroppsytan) eller ungefär 80 gånger (baserat på kroppsvikt) den rekommenderade dosen hos människa.

Hos digivande råttor utsöndrades mindre än 0,5 % av den intravenöst administrerade dosen (0,1 mmol/kg) radioaktivt märkt gadoxetat i bröstmjölken. Absorptionen efter oral administrering var mycket låg hos råttor med 0,4 %.

Lokal tolerans

Lokala intoleransreaktioner har observerats endast efter intramuskulär administrering av Gd-EOB-DTPA.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier är utförda.

Juvenila djurstudier

Toxikologiska endos- och flerdosstudier hos nyfödda och juvenila råttor skiljde sig inte kvalitativt från de som observerats hos vuxna råttor, men juvenila är mer känsliga

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcaloxetat
Saltsyra (pH-justering)
Natriumhydroxid (pH-justering)
Trometamol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

I avsaknad av blandbarhetsstudier får Primovist inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år

Kontrastmedlet bör användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 och 10 ml Ph. Eur. typ I injektionsflaskor av färglöst glas med klorbutyl- eller brombutylpropp och aluminiumförsegling med plastlock.

Förpackningsstorlekar:

1, 5 och 10 x 5 ml (i 6 ml glasflaskor)
1, 5 och 10 x 7,5 ml (i 10 ml glasflaskor)
1, 5 och 10 x 10 ml (i 10 ml glasflaskor)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Inspektion

Primovist är en klar, färglös till svagt gul lösning. Kontrastmedlet bör inspekteras visuellt innan det används.

Kontrastmedel som är starkt missfärgat, innehåller partiklar eller med defekt flaska ska inte användas.

Hantering

Primovist är färdig för användning. Injektionsflaskor innehållande kontrastmedel är avsedda för engångsbruk. Gummiproppen får endast perforeras en gång.

Kontrastmedlet ska inte dras upp i sprutan förrän omedelbart före användning.

Avfallshantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Den avtagbara spårningsetiketten på injektionsflaskan ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Dosen som använts ska också dokumenteras. Vid elektronisk journalföring ska produktnamn, batchnummer och dos anges i den elektroniska patientjournalen.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18930

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2004-03-26 / 2014-03-26

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-08