

1. LEGEMIDLETS NAVN

Primovist 0,25 mmol/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 0,25 mmol dinatriumgadoksetat (dinatriumGd-EOB-DTPA) som tilsvarer 181,43 mg dinatriumgadoksetat.

1 ferdigfylt sprøyte med 5,0 ml inneholder 907 mg dinatriumgadoksetat,
1 ferdigfylt sprøyte med 7,5 ml inneholder 1361 mg dinatriumgadoksetat,
1 ferdigfylt sprøyte med 10,0 ml inneholder 1814 mg dinatriumgadoksetat.

Hjelpestoffer med kjent effekt: 11,7 mg natrium per ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning, fri for synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primovist er et kontrastmiddel for deteksjon av fokale leverlesjoner og gir informasjon om karakterisering av lesjoner ved T1-evaluert magnetisk resonanstomografi (MR).

Primovist skal kun brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MR-avbildning og når forsinket faseavbildning er nødvendig.

Dette legemidlet er kun til intravenøs bruk ved diagnostiske formål.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Primovist er en vandig oppløsning som er klar til bruk og skal administreres ufortynnet som intravenøs bolusinjeksjon med en injeksjonshastighet på ca. 2 ml/sekund. Etter injeksjon av kontrastmidlet skal den intravenøse kanylen/slangen skylles med en steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning.

Se pkt. 5.1 for detaljert informasjon om bildetaking.

Se pkt. 6.6 for ytterligere håndtering.

Dosering

Den laveste dosen som gir tilstrekkelig forsterkning for diagnostiske formål, skal brukes. Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overskride den anbefalte dosen per kg kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Den anbefalte dosen Primovist er:

Voksne

0,1 ml per kg kroppsvekt Primovist.

Gjentatt administrering

Det foreligger ikke klinisk dokumentasjon vedrørende gjentatt administrering av Primovist.

Tilleggsinformasjon om spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av Primovist bør unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) og hos pasienter i den perioperative fasen av en levertransplantasjon med mindre informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelser uten kontrast (se pkt. 4.4). Dersom bruk av Primovist ikke kan unngås, bør dosen ikke overskride 0,025 mmol/kg kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med Primovist bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Primovist hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Eldre (65 år og eldre)

Dosejustering er ikke nødvendig. Det bør utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

De vanlige sikkerhetskravene for MR-undersøkelse må følges, f.eks. utelukking av pasienter med pacemakere og ferromagnetiske implantater.

Diagnostiske undersøkelser med kontrastmiddel bør utføres under rettleiding av en lege med kompetanse på området og med bred erfaring fra slike undersøkelser.

Etter injeksjonen bør pasienten holdes under observasjon i minst 30 minutter, ettersom tidligere erfaringer med kontrastmidler viser at de fleste bivirkninger oppstår innenfor dette tidsrommet.

Nedsatt nyrefunksjon

Før administrering av Primovist bør alle pasienter kartlegges for nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorieundersøkelser.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert i forbindelse med bruk av enkelte gadoliniumbaserte kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er spesielt utsatt ettersom insidensen av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Da NSF kan oppstå ved bruk av Primovist, bør dette preparatet unngås hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter i perioperativ levertransplantasjonsfase med mindre informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelse uten kontrast.

Hemodialyse kort tid etter administrering av Primovist kan være nyttig for å fjerne Primovist fra kroppen. Det foreligger ikke data som støtter igangsetting av hemodialyse for å forebygge eller behandle NSF hos pasienter som ikke allerede får hemodialysebehandling.

Eldre

Det er spesielt viktig å undersøke pasienter på 65 år og eldre for nedsatt nyrefunksjon, da nyreclearance av gadoksetat kan være redusert hos eldre.

Pasienter med kardiovaskulær sykdom

Forsiktighet bør utvises når Primovist administreres til pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, da det foreløpig bare foreligger begrensede data ved bruk til denne pasientgruppen.

Primovist bør ikke brukes hos pasienter med ikke-korrigert hypokalemi.

Primovist bør brukes med forsiktighet hos pasienter:

- med kjent medfødt forlenget QT-syndrom eller ved familieanamnese med medfødt forlenget QT-syndrom
- ved kjent tidligere arytmi i forbindelse med behandling med legemidler som forlenger hjerterepolariseringen
- som står på et legemiddel som man vet forlenger hjerterepolariseringen, f.eks. klasse III antiarytmika (f.eks. amiodaron, sotalol).

Primovist kan forårsake forbigående QT - forlengelse hos enkelte pasienter (se pkt. 5.3).

Overfølsomhet

Administrering av gadoliniumbaserte MR-kontrastmidler kan i sjeldne tilfeller gi allergilignende reaksjoner, inkludert sjokk. De fleste av disse reaksjonene oppstår innen en halvtime etter at kontrastmidlet er administrert, men som for andre kontrastmidler i denne klassen kan det i sjeldne tilfeller oppstå forsinkede reaksjoner flere timer eller dager senere.

Legemidler til behandling av overfølsomhetsreaksjoner og utstyr til gjenoppliving må være lett tilgjengelig.

Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner er høyere ved:

- tidligere reaksjoner på kontrastmiddel
- bronkial astma i anamnesen
- allergisykdommer i anamnesen

Hos pasienter som er disponert for allergiske reaksjoner (spesielt dersom de har hatt tilstandene nevnt over), skal bruk av Primovist bestemmes etter spesielt nøye nytte-risikovurdering.

Overfølsomhetsreaksjoner kan være mer uttalte hos pasienter som behandles med betablokkere, spesielt ved samtidig bronkial astma. Det må tas hensyn til at pasienter som behandles med betablokkere, kan være refraktære overfor standard behandling av overfølsomhetsreaksjoner med betaagonister.

Dersom overfølsomhetsreaksjoner oppstår, må injeksjonen av kontrastmidlet avbrytes omgående.

Lokal intoleranse

Intramuskulær administrering kan forårsake lokale intoleransereaksjoner, inkludert fokal nekrose, og må derfor absolutt unngås (se pkt. 5.3).

Opphopning i kroppen

Etter administrering kan dinatriumgadoksetat bli holdt tilbake i hjernen og i annet vev i kroppen (skjelett, lever, nyrer, hud) og kan forårsake doseavhengige økninger i T1-vektet signalintensitet i hjernen, spesielt i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. Kliniske konsekvenser er ikke kjent. Mulige diagnostiseringsfordeler ved bruk av dinatriumgadoksetat hos pasienter som vil ha behov for gjentatte skanninger, skal vurderes opp mot potensialet for avleiring av gadolinium i hjernen og annet vev.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 11,7 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,585 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person, (4,1 % (82 mg) basert på mengden som gis til en person på 70 kg). Dosen er 0,1 ml/kg kroppsvekt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det kan ikke utelukkes at potente hemmere av organiske aniontransportproteiner (OATP) kan gi legemiddelinteraksjoner som reduserer den hepatiske kontrasteffekten, da transport av gadoksetat til leveren er mediert av OATP-transportører. Det foreligger imidlertid ingen kliniske data som støtter denne teorien.

En interaksjonsstudie hos friske, frivillige viste at samtidig administrering av erytromycin ikke påvirket Primovists effekt og farmakokinetikk. Det er ikke utført ytterligere kliniske interaksjonsstudier med andre legemidler.

Interferens hos pasienter med forhøyede nivåer av bilirubin eller ferritin

Forhøyede nivåer av bilirubin eller ferritin kan redusere kontrasteffekten til Primovist i leveren (se pkt. 5.1).

Interferens med diagnostiske tester/analyser

Ettersom kontrastmidlet inneholder kompleksdannende middel, kan en bestemmelse av serumjern med kompleksometriske metoder (f.eks. "Ferrocine complexation method") resultere i feilaktige verdier i inntil 24 timer etter undersøkelse med Primovist.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadoksetat hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved gjentatte høye doser (se pkt. 5.3). Primovist skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadoksetat nødvendig.

Amming

Kontrastmidler som inneholder gadolinium skilles ut i svært små mengder i morsmelk (se pkt. 5.3). Da mengdene som skilles ut i morsmelken er små og absorpsjonen i tarmen er dårlig, er det ved kliniske doser ikke forventet noen effekt på spedbarnet. Legen bør i samråd med kvinnen som ammer vurdere om ammingen skal fortsette eller opphøre i 24 timer etter avsluttet administrering av Primovist.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Primovist har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsprofilen til Primovist er basert på data fra mer enn 1900 pasienter i kliniske studier, og fra overvåkning etter markedsføring.

Bivirkningene som er hyppigst ($\geq 0,5$ %) observert hos pasienter som får Primovist er kvalme, hodepine, varmekfølelse, økt blodtrykk, ryggsmarter og svimmelhet.

Den mest alvorlige bivirkningen som er observert hos pasienter som får Primovist er anafylaktoid sjokk.

Forsinkede allergiske reaksjoner (timer eller inntil flere dager senere) er i sjeldne tilfeller observert.

De fleste av bivirkningene var forbigående og med mild til moderat intensitet.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene observert med Primovist er vist i tabellen nedenfor. De er klassifisert i henhold til MedDRAs organklasser (MedDRA versjon 12.1). Den mest egnede MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og beslektede tilstander.

Bivirkninger fra kliniske studier er klassifisert i henhold til frekvenser. Frekvensene er definert som følger: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$). Bivirkningene som kun er sett etter markedsføring og med en hyppighet som ikke kan anslås er angitt under ”ikke kjent”.

Innenfor hver frekvens er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos pasienter som er behandlet med Primovist i kliniske studier eller etter markedsføring.

Organklasse (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet/ anafylaktoid reaksjon (f.eks. sjokk*, hypotensjon, ødem i svelg og strupe, urtikaria, ansiktsødem, rhinitt, konjunktivitt, magesmerter, hypoestesi, nysing, hoste, blekhet (pallor))
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vertigo Svimmelhet Dysgeusi Parestesi Parosmi	Tremor Akatisi	Rastløshet
Hjertesykdommer			Grenblokk Palpitasjon	Takykardi
Karsykdommer		Økt blodtrykk Rødme (flushing)		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Respirasjons- sykdommer (dyspné*, respirasjons- vansker)		

Organklasse (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast Munntørhet	Munnplager Hypersekresjon av spytt	
Hud- og underhudssykdommer		Utslett Pruritus**	Makulopapuløs utslett Hyperhidrose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Brystsmerter Reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer)*** Hetetokter Frysninger Fatigue Føle seg unormal	Ubehag Malaise	

* Livstruende eller fatale tilfeller er rapportert. Disse tilfellene er rapportert etter markedsføring.

**Pruritus (generalisert pruritus, pruritus i øyet)

***Reaksjoner på injeksjonsstedet (ulike typer) omfatter følgende: Ekstravasasjon på injeksjonsstedet, brennende følelse på injeksjonsstedet, kuldefølelse på injeksjonsstedet, irritasjon på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I kliniske studier er det rapportert om endrede laboratorieverdier, slik som f.eks. økt serumjern, økt bilirubin, økning i levertransaminaser, redusert hemoglobin, økt amylase, leukocyturi, hyperglykemi, økt albumin i urinen, hyponatremi, økning i uorganisk fosfat, redusert serumprotein, leukocytose, hypokalemi, økt LDH. EKG ble kontrollert regelmessig under kliniske studier, og forbigående QT-forlengelse ble observert hos noen pasienter uten assosierte bivirkninger.

Tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert ved bruk av andre gadoliniumbaserte kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering, og symptomer på overdosering kan derfor ikke karakteriseres.

Enkle doser med Primovist på opptil 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) kroppsvekt tolereres godt.

En dose på 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) kroppsvekt ble testet på et begrenset antall pasienter i kliniske studier. Hos disse pasientene ble det observert en høyere frekvens av bivirkninger, men ingen nye bivirkninger ble identifisert.

Siden en utilsiktet stor overdose kan medføre QT- forlengelse, skal pasienten overvåkes nøye, og det skal utføres hjerterovervåkning (se pkt. 5.3).

Primovist kan fjernes ved hemodialyse. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at hemodialyse er egnet til forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paramagnetisk kontrastmiddel, ATC-kode: V08CA10

Virkningsmekanisme

Primovist er et paramagnetisk kontrastmiddel til magnetresonansundersøkelser.

Den kontrastforsterkende effekten formidles av gadoksetat (Gd-EOB-DTPA), et ionekompleks som består av gadolinium (III) og ligandet etoksybenzyl-dietyl-triamin-pentetsyre (EOB-DTA).

Når T1-vektede scanne-sekvenser brukes i magnetisk resonanstomografi, fører den gadoliniumioninduserte forkorting av spinngitter-relaksasjonstid for eksiterte atomkjerner til en økning av signalintensiteten og dermed til en økning av billedkontrasten for visse vev.

Farmakodynamiske effekter

Dinatriumgadoksetat fører til en tydelig forkorting av relaksasjonstidene selv ved lave konsentrasjoner. Ved pH 7, en magnetfeltstyrke på 0,47 T og 40 °C, er relaksiviteten r_1 (bestemt ved påvirkning av spinngitter-relaksasjonstiden (T_1) hos plasmaprotoner), ca. 8,18 liter/mmol/sekund og relaksiviteten r_2 (bestemt ved påvirkning av spinngitter-relaksasjonstiden (T_2)) er ca. 8,56 liter/mmol/sekund. Ved 1,5 T og 37 °C er relaksiviteten i plasma henholdsvis $r_1 = 6,9$ liter/mmol/sekund og $r_2 = 8,7$ liter/mmol/sekund. Relaksiviteten viser en lett invers avhengighet i forhold til styrken på magnetfeltet.

EOB-DTPA danner et stabilt kompleks med paramagnetiske gadoliniumioner med ekstremt høy termodynamisk stabilitet ($\log K_{\text{Gd}} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA er en svært vannløselig, hydrofil forbindelse med en partisjonskoeffisient mellom n-butanol og buffer ved pH 7,6 på ca. 0,011. På grunn av sine lipofile etoksybenzylegenskaper, viser dinatriumgadoksetat en tofasisk virkningsmekanisme: først distribusjon i det ekstracellulære rom etter bolusinjeksjon og deretter selektivt opptak av hepatocytter. Relaksiviteten r_1 i levervev er 16,6 liter/mmol/sekund (ved 0,47 T) og fører til økt signalintensitet i levervev. Deretter utskilles dinatriumgadoksetat i gallen.

Primovist akkumuleres ikke i lesjoner uten eller med minimal hepatocytffunksjon (cyster, metastaser, de fleste hepatocellulære karsinomer). Godt differensierte hepatocellulære karsinomer kan inneholde fungerende hepatocytter og kan vise en viss kontrastforsterkning når det tas bilder i hepatocytffasen. Det kreves derfor ytterligere klinisk informasjon for å underbygge en korrekt diagnose.

Forbindelsen viser ingen signifikant hemmende interaksjon med enzymer ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Bildetaking

Etter en bolusinjeksjon av Primovist ved dynamisk forsterkning under arterie-, portovenøs og likevektsfaser utnyttes de ulike temporale forsterkningsmønstrene av forskjellige leverlesjoner som grunnlag for radiologisk karakterisering av lesjonene.

Forsterkningen av leverparenkym under hepatocytffasen bidrar til påvisning av antall, segmental fordeling, visualisering og avgrensning av leverlesjoner og forbedrer dermed deteksjonen. Leverlesjonenes differensielle forsterknings-/utvaskningsmønstre bidrar til informasjon fra den dynamiske fasen.

Bildetakingen i den forsinkede akkumulasjonsfasen (hepatocytffasen) kan startes 20 minutter etter injeksjonen, og undersøkelsen kan vare i minst 120 minutter. Kliniske studier viser en minimal forbedring av diagnostisk og teknisk effektivitetsutbytte i undersøkelser som ble startet 20 minutter etter injeksjonen i forhold til dem som ble startet 10 minutter etter injeksjonen.

Tidsintervallet reduseres til 60 minutter hos pasienter som krever hemodialyse og hos pasienter med forhøyde bilirubinverdier (>3 mg/dl).

Hepatisk utskillelse av Primovist resulterer i signalforsterkning av gallegangene.

De fysikalsk-kjemiske egenskapene til den ferdigblandede injeksjonsvæsken Primovist er som følger:

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

Pediatrisk populasjon

En observasjonsstudie ble utført med 52 pediatriske pasienter (i alderen >2 måneder til <18 år). Pasientene ble henvist til bruk av Primovist for forsterket MR-undersøkelse av leveren for vurdering av mistenkte eller kjente fokale leverlesjoner. Diagnostisk tilleggsinformasjon ble oppnådd når en kombinasjon av ikke-forsterkede og forsterkede MR-bilder av lever ble sammenlignet med ikke-forsterkede MR-bilder alene. Alvorlige bivirkninger ble rapportert, men ingen av disse ble imidlertid vurdert å være relatert til Primovist av utprøver. Grunnet studiens retrospektive natur og begrensede utvalg kan det ikke trekkes sikre konklusjoner vedrørende effekt og sikkerhet hos denne gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs administrering sank plasmakonsentrasjonen-/tidsprofilen av Gd-EOB-DTPA biekspontielt.

Gd-EOB-DTPA distribueres i det ekstracellulære rom (distribusjonsvolumet ved steady state er ca. 0,21 liter/kg).

Forbindelsen bindes i liten grad til proteiner (under 10 %).

Forbindelsen diffunderer bare i liten grad over placentabarrieren.

Dinatriumgadoksetat er en lineær GdCA. Studier har vist at gadolinium holdes tilbake i kroppen etter eksponering for GdCAer. Dette omfatter tilbakeholdelse i hjernen og i annet vev og organer. Med lineære GdCAer kan dette forårsake doseavhengige økninger i T1-vektet signalintensitet i hjernen, spesielt i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. Signalintensiteten øker og ikke-kliniske data viser at gadolinium frigjøres fra lineære GdCAer.

Biotransformasjon

Dinatriumgadoksetat metaboliseres ikke.

Eliminasjon

Gd-EOB-DTPA elimineres i like stor grad renalt og hepatobiliært. Halveringstiden til Gd-EOB-DTPA var ca. 1,0 time. Farmakokinetikken var doselineær ved doser opp til 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg).

Det er registrert en total serumclearance (Cl_{tot}) på ca. 250 ml/minutt, mens renal clearance (Cl_r) tilsvarer ca. 120 ml/minutt.

Karakteristika hos spesielle pasientgrupper

Eldre (65 år og eldre)

I henhold til fysiologiske forandringer i nyrefunksjon ved økende alder, reduseres plasmaclearance for dinatriumgadoksetat fra 210 ml/minutt hos yngre personer til 163 ml/minutt hos eldre personer som er 65 år og eldre. Terminal halveringstid og systemisk eksponering var høyere hos de eldre (henholdsvis 2,3 timer og 197 mikromol*time/liter, sammenlignet med 1,6 timer og 153 mikromol*time/liter). Utskillelsen via nyrene var fullstendig etter 24 timer hos alle personene, og det var ingen forskjell mellom eldre og yngre personer.

Nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

Hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er det observert lett til moderat økning av plasmakonsentrasjon, halveringstid og renal utskillelse, samt redusert hepatobiliær utskillelse, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Men det ble imidlertid ikke observert noen klinisk relevante forskjeller i leverkontrast-forsterkninger. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, spesielt hos pasienter med unormalt høye (>3 mg/dl) serumbilirubinnivåer, økte AUC til 259 mikromol*time/liter sammenlignet med 160 mikromol*time/liter i kontrollgruppen. Halveringstiden økte til 2,6 timer sammenlignet med 1,8 i kontrollgruppen. Den hepatobiliære utskillelsen ble vesentlig redusert til 5,7 % av administrert dose og leverkontrastforsterkningen er redusert hos disse pasientene.

Hos pasienter med langt fremskreden nyresvikt er AUC økt med 6 ganger til ca. 903 mikromol*time/liter og terminal halveringstid forlenget til ca. 20 timer. Hemodialyse øker clearance av dinatriumgadoksetat (se pkt. 4.4). Ca. 30 % av dinatriumgadoksetat-dosen ble fjernet ved hemodialyse, med oppstart 1 time etter injeksjon under en gjennomsnittlig dialyse med varighet på ca. 3 timer. I tillegg til clearance ved hemodialyse, utskilles en signifikant fraksjon av den administrerte dinatriumgadoksetatdosen ut via galle hos disse pasientene som vist ved en gjennomsnittlig utskillelse på ca. 50 % i feces innen 4 dager (varierer mellom 24,6–74,0 %, $n = 6$ pasienter).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av akutt og subkronisk toksisitet, gentoksisitet og et potensial for sensibilitet ved kontakt.

Hjertesikkerhet

I en studie på telemetrioovervåkede bevisste hunder ble det observert en svak og forbigående QT-forlengelse ved den høyeste testede dosen på 0,5 mmol/kg, noe som tilsvarer 20 ganger den anbefalte dosen til mennesker. Ved høye konsentrasjoner forårsaket Gd - EOB - DTPA blokkering av HERG - kanalen samt forlenging av aksjonspotensialets varighet i isolerte papillærmuskler fra marsvin. Dette tyder på at en overdose av Primovist kan forårsake QT- forlengelse.

Det er ikke gjort ytterligere observasjoner angående andre organsystemer i sikkerhetsstudier.

Reproduksjonstoksikologi og laktasjon

I en embryotoksisitetsstudie på kanin ble det observert økt antall postimplantasjonstap og økt abortfrekvens etter gjentatt administrering av 2,0 mmol/kg av Gd-EOB-DTPA, som tilsvarer 25,9 ganger (basert på kroppsoverflate) eller ca. 80 ganger (basert på kroppsvekt) anbefalt dose for mennesker.

Hos diegivende rotter, blir mindre enn 0,5 % av intravenøst administrert dose (0,1 mmol/kg) med radiomerket gadoksetat utskilt via melken. Absorpsjon etter oral administrering var svært lav hos rotter med 0,4 %.

Juvenile dyredata

Toksisitetsstudier ved enkel og gjentatt dosering hos neonatale og juvenile rotter skilte seg ikke kvalitativt fra resultatene som ble observert hos voksne rotter, men juvenile individer er mer sensitive.

Lokal toleranse

Lokale intoleransereaksjoner ble kun observert etter intramuskulær administrering av Gd-EOB-DTPA.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Trinatriumkaloksetat
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Trometamol
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

5 år (ferdigfylt glassprøyte).
3 år (ferdigfylt plastsprøyte).

Preparatet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassprøyter: 10 ml ferdigfylt sprøyte som består av en glassylinder av fargeløst silikonisert glass type I (Ph.Eur.), en stempelpropp av silikonisert klorbutylelastomer, en beskyttelseshette av klorbutylelastomergummi, en Luer-Lock-adapter av polysulfon og en beskyttelseshette av polypropylen.

Plastsprøyter: 10 ml ferdigfylt sprøyte som består av en plastsylinder av fargeløs sykklisk olefinpolymer med beskyttelseshette av termoplastelastomer, lukket med en stempelpropp av silikonisert brombutyl.

Pakningsstørrelser:

1 x 5 ml, 5 x 5 ml og 10 x 5 ml (i 10 ml ferdigfylt sprøyte)
1 x 7,5 ml, 5 x 7,5 ml og 10 x 7,5 ml (i 10 ml ferdigfylt sprøyte) (kun glass)
1 x 10 ml, 5 x 10 ml og 10 x 10 ml (i 10 ml ferdigfylt sprøyte)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kontroll

Dette legemidlet er en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning. Kontrastmidlet bør inspiseres visuelt før bruk.

Primovist skal ikke brukes dersom preparatet er sterkt misfarget, inneholder partikler eller dersom beholderen er skadet.

Håndtering

Den ferdigfylte sprøyten må tas ut av pakningen og klargjøres for injeksjonen umiddelbart før undersøkelsen.

Beskyttelseshetten skal først tas av den ferdigfylte sprøyten umiddelbart før bruk.

Avhending

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den avrivbare sporingsetiketten på sprøyten skal festes i pasientjournalen for nøyaktig registrering av det gadoliniumbaserte kontrastmidlet som er brukt. Anvendt dose skal også registreres. Dersom det brukes elektronisk pasientjournal skal preparatnavn, batchnummer og dose legges inn i pasientjournalen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
SE-169 26 Solna

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

04-2770

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE /SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2004

Dato for siste fornyelse: 26. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

15.10.2019