VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Primovist 0,25 mmol/ml injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää vaikuttavana aineena 0,25 mmol dinatriumgadoksetaattia (Gd-EOB-DTPA-dinatrium), mikä vastaa 181,43 mg:aa dinatriumgadoksetaattia.

1 esitäytetty ruisku, jossa 5,0 ml, sisältää 907 mg dinatriumgadoksetaattia.
1 esitäytetty ruisku, jossa 7,5 ml, sisältää 1361 mg dinatriumgadoksetaattia.
1 esitäytetty ruisku, jossa 10,0 ml, sisältää 1814 mg dinatriumgadoksetaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 11,7 mg natriumia/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Ei näkyviä hiukkasia.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primovist-valmistetta käytetään fokaalisten maksaleesioiden kuvantamiseen T_1-painotteisella magneettikuvausmenetelmällä (MRI) ja antamaan tietoa leesioiden laadusta.

Primovist-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä se ole saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI) ja kun tarvitaan viivästetyn vaiheen kuvantamista.

Primovist on tarkoitettu pelkästään diagnostiseen käyttöön laskimoon annettuna.

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Antotapa</u>
Primovist on käyttövalmis vesiliuos, jota annetaan potilaalle laimentamattomana bolusinjektiona laskimoon nopeudella noin 2 ml/s. Tehosteaineen injisoinnin jälkeen laskimokanyyli/letku tulee huuhdella steriilillä 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella.
Tarkemmat tiedot kuvantamisesta, ks. kohta 5.1.
Lisäohjeet, ks. kohta 6.6.

<u>Annostus</u>

Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Primovist-valmisteen suositellut annokset:

Aikuiset
Primovist-annos aikuisille on 0,1 ml/kg.

Toistuva käyttö
Primovist-valmisteen toistuvasta käytöstä ei ole kliinistä kokemusta.

Lisätietoa erityispotilasryhmistä

Munuaisten vajaatoiminta
Primovist-valmisteen käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä (ks. kohta 4.4). Jos Primovist-valmisteen käyttöä ei voida välttää, annos saa olla enintään 0,025 mmol/painokilo. Kuvauksessa ei saa käyttää yhtä annosta enempää. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, Primovist-injektioita ei pidä toistaa ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat
Primovist-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 18-vuotiaille potilaille. Saatavilla oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat)
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä valmistetta iäkkäille potilaille (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille..

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Primovist-valmistetta käytettäessä tulee noudattaa magneettikuvauksen vakiintuneita varotoimenpiteitä. Magneettikuvausta ei saa tehdä potilaille, joilla on sydämentahdistin tai ferromagneettisia implantteja. Diagnostiset toimenpiteet, joissa käytetään tehosteaineita, tulee tehdä sellaisen lääkärin johdolla, jolla on tarvittava koulutus ja joka on hyvin perehtynyt tehtävään toimenpiteeseen.
Tehosteaineen annon jälkeen potilasta tulee tarkkailla vähintään 30 minuutin ajan, sillä tehosteaineista saadun kokemuksen mukaan suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tämän ajan kuluessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Ennen Primovist-hoidon aloittamista on suositeltavaa, että kaikki potilaat tutkitaan mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan varalta laboratoriokokein.

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2). Maksansiirtopotilaat ovat erityisen alttiita, koska akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys tässä ryhmässä on korkea. Koska on mahdollista, että Primovist-valmiste voi aiheuttaa nefrogeenistä systeemistä fibroosia, sitä pitää tästä syystä välttää potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta sekä perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla, ellei diagnostinen tieto ole välttämätön eikä saatavissa ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä.

Hemodialyysi pian Primovist-valmisteen annon jälkeen voi olla hyödyllinen Primovist-valmisteen poistamiseen elimistöstä. Ei ole näyttöä, joka tukisi hemodialyysihoidon aloittamista NSF:n estoon tai hoitoon potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoitoa.

Iäkkäät potilaat
Koska gadoksetaatin munuaispuhdistuma voi olla iäkkäillä potilailla alhaisempi, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat munuaisten vajaatoiminnan varalta.

Potilaat, joilla on sydän- tai verisuonisairaus
Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Primovist-valmistetta potilaille, joilla on vaikea sydän- ja verisuonisairaus, koska kliinistä tietoa on kertynyt tähän mennessä vain rajoitetusti.
Primovist-valmistetta ei saa käyttää potilailla, joilla on korjaamaton hypokalemia.
Primovist-valmistetta on käytettävä varoen, jos

- potilaalla tai hänen sukulaisillaan esiintyy synnynnäisesti pitkä QT-oireyhtymä
- potilaalla on esiintynyt rytmihäiriöitä sydämen repolarisaatiovaihetta hidastavien lääkkeiden käytön yhteydessä
- potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään hidastavan sydämen repolarisaatiovaihetta, esim. luokan III antiarytmialääkkeitä (esim. amiodaroni ja sotaloli).

Primovist voi aiheuttaa tilapäistä QT-ajan pitkittymistä yksittäisillä potilailla (ks. kohta 5.3).

Yliherkkyys
Allergistyyppisiä reaktioita (sokki mukaan lukien) esiintyy harvinaisena haittavaikutuksena gadoliniumpohjaisten MRI-tehosteaineiden antamisen jälkeen. Suurin osa näistä reaktioista ilmenee puolen tunnin sisällä tehosteaineen antamisesta. Joskus harvoin voi viivästyneitä reaktioita kuitenkin ilmetä tuntien tai päivien kuluttua kuten muidenkin tämän tyyppisten tehosteaineiden annon jälkeen. Yliherkkyysreaktioiden hoito lääkkeillä sekä riittävä elvytysvälineistön saatavuus on varmistettava.

Yliherkkyysreaktion riski on tavallista suurempi, jos potilaalla on ollut

- aiempia reaktioita tehosteaineisiin
- bronkiaalista astmaa
- aiemmin allergisia reaktioita.

Jos potilaalla on taipumusta allergiaan (etenkin jos hänellä on ilmennyt aiemmin yllä mainittuja reaktioita), hoidon hyötyjä ja riskejä tulee arvioida erityisen huolellisesti ennen kuin tehdään päätös Primovist-valmisteen käytöstä.

Yliherkkyysreaktiot voivat olla voimakkaampia beetasalpaajia käyttävillä, erityisesti keuhkoastmaa sairastavilla potilailla. Yliherkkyysreaktioita hoidettaessa on huomioitava, että beetasalpaajia käyttävät potilaat eivät välttämättä reagoi standardina annettavaan beeta-agonistihoitoon.
Jos potilaalle ilmaantuu yliherkkyysreaktio, tulee tehosteaineen antaminen lopettaa välittömästi.

Paikallinen siedettävyys
Koska tehosteaineen intramuskulaarinen anto saattaa aiheuttaa paikallista ärsytystä, fokaalinen nekroosi mukaan lukien, sitä on vältettävä (ks. kohta 5.3).

Kertyminen kehoon
Dinatriumgadoksetaatin annon jälkeen gadoliniumia saattaa kertyä aivoihin ja muihin elimistön kudoksiin (luustoon, maksaan, munuaisiin, ihoon), jolloin se saattaa aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Kliinisiä seurauksia ei tunneta. Dinatriumgadoksetaatin käytön mahdollisia diagnostisia etuja ja riskiä, että gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin, on punnittava potilailla, jotka tarvitsevat toistuvia kuvauksia.

Apuaineet
Tämä lääkevalmiste sisältää 11,7 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,585 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille, (4,1 % (82 mg) laskettuna annoksesta, joka on annettu 70 kg painavalle henkilölle). Annos on 0,1 ml/kg.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska OATP:n kuljettajaproteiinit voivat toimia välittäjäaineina gadoksetaatin kulkeutumisessa maksaan, ei voida poissulkea mahdollisuutta, että voimakkaat OATP:n estäjät voivat aiheuttaa yhteisvaikutuksia vähentämällä hepaattista kontrastivaikutusta. Tämän teorian tukemiseksi ei kuitenkaan ole esitetty kliinisiä tietoja.

Terveille vapaaehtoisille tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että erytromysiinin käyttö samaan aikaan ei vaikuttanut Primovist-valmisteen tehoon eikä farmakokinetiikkaan. Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia muilla lääkevalmisteilla ei ole tehty.

Kohonneet bilirubiini- tai ferritiiniarvot
Potilaan kohonneet bilirubiini- tai ferritiiniarvot voivat vähentää Primovist-valmisteen maksan kontrastivaikutusta (ks. kohta 5.1).

Diagnostiset testit
Kompleksometrinen raudan määritys seerumista (esim. ferrosiinin kompleksoitumismenetelmä) voi antaa vääriä arvoja 24 tunnin ajan Primovist-tutkimuksen jälkeen, koska tehosteaineliuos sisältää vapaata kompleksoivaa ainetta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Tietoja gadoliniumpohjaisten varjoaineiden käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän. Gadolinium voi läpäistä istukan. Ei tiedetä, liittyykö gadoliniumaltistus sikiöön kohdistuviin haittavaikutuksiin. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta toistetuilla korkeilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Primovist-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa gadoksetaatilla.

Imetys
Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä (ks. kohta 5.3). Normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolistosta. Lääkärin ja imettävän äidin on harkittava, jatketaanko rintaruokintaa tai lopetetaanko se 24 tunniksi Primovist-valmisteen annostelun jälkeen.

Hedelmällisyys
Eläinkokeet eivät viittaa hedelmällisyyden heikkenemiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Primovist-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Primovist-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili perustuu yli 1900 potilaalle tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehtyihin havaintoihin.

Yleisimmät haittavaikutukset (≥ 0,5 %) Primovist-valmistetta käyttävillä potilailla ovat pahoinvointi, päänsärky, kuumuuden tunne, verenpaineen kohoaminen, selkäkivut ja huimaus.

Vakavin haittavaikutus on anafylaktinen sokki.

Viivästyneitä allergistyyppisiä reaktioita (tuntien tai jopa päivien jälkeen) on todettu harvoin.

Suurin osa haittatapahtumista oli ohimeneviä ja vaikeusasteeltaan vähäisestä lievään.

Haittavaikutustaulukko

Primovist-valmisteen yhteydessä havaitut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa. Ne on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin (MedDRA versio 12.1). Taulukossa on käytetty sopivinta MedDRA-termiä kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta ja sen synonyymejä ja sairauksiin liittyviä muita tiloja.
Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset on jaoteltu esiintyvyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat seuraavat: yleiset ≥ 1/100, < 1/10, melko harvinaiset ≥ 1/1 000, < 1/100, harvinaiset ≥ 1/10 000, < 1/1 000.

Haittavaikutukset, joita on todettu vasta valmisteen markkinoille tulon jälkeen ja joiden esiintyvyyttä ei voida arvioida, on lueteltu kohdassa ”Tuntematon”

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Primovist-valmistetta käyttäneillä potilailla todetut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä (System Organ Class; MedDra)	**Yleiset**	**Melko harvinaiset**	**Harvinaiset**	**Tuntematon**
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys /anafylaktinen reaktio (esim. sokki, matala verenpaine, kurkunpään/nielun edeema, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, allerginen nuha, sidekalvotulehdus, vatsakipu, ihon tuntohäiriö, aivastelu, yskä, kalpeus)
Hermosto	Päänsärky	Kiertohuimaus Heitehuimaus Makuaistin häiriö Parestesia Parosmia	Vapina Motorinen levottomuus	Levottomuus
Sydän			Haarakatkos Sydämentykytys	Takykardia
Verisuonisto		Kohonnut verenpaine Punoitus		
Hengityselimet-, rintakehä- ja välikarsina		Hengityselinten häiriöt (hengenahdistus*, hengitysvaikeudet)		
Ruuansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu Suun kuivuus	Kipu (epämukava olo) suussa Syljen liikaeritys	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma Kutina**	Makulopapulaarinen ihottuma Liikahikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Rintakipu Pistoskohdan reaktiot (erityyppisiä)*** Kuumuudentunne Vilunväristykset Väsymys Epätavallinen olo	Epämukavuus Huonovointisuus	

* Hengenvaarallisia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen
** Kutina (yleinen kutina, silmien kutina)
*** Pistoskohdan reaktioihin (erityyppisiin) kuuluvat seuraavat: Pistoskohdan ekstravasaatio, polttelua, kylmyyttä, ärsytystä ja kipua pistoskohdassa

Kuvaus valituista haittavaikutuksista
Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu esiintyneen esimerkiksi seuraavia laboratoriomuutoksia: kohonnut seerumirauta, kohonnut bilirubiini, maksan transaminaasiarvojen nousu, hemoglobiinin lasku, amylaasin nousu, leukosyturia, hyperglykemia, kohonnut virtsan albumiini, hyponatremia, kohonnut epäorgaaninen fosfaatti, seerumiproteiinin lasku, leukosytoosi, hypokalemia ja kohonnut LDH. Kliinisten tutkimusten aikana säännöllisesti otetuista EKG-käyristä havaittiin, että joillakin potilailla ilmeni ohimenevää QT-ajan pitenemistä, johon liittyen ei ilmennyt kliinisiä haittavaikutuksia.

Nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) tapauksia on raportoitu muiden gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole todettu eikä oireita voida määritellä.
Primovist-valmisteen kerta-annokset aina annokseen 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) ovat olleet hyvin siedettyjä. Kun muutamalla potilaalla testattiin kliinisessä tutkimuksessa Primovist-annosta 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg), haittatapahtumia esiintyi useammin, mutta uusia haittavaikutuksia ei ilmennyt.
Jos potilaalle on vahingossa annettu erittäin suuri yliannos, potilasta ja hänen sydämensä toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti. Tällaisessa tapauksessa QT-ajan pitenemisen indusoituminen on mahdollista (ks. kohta 5.3).
Primovist-valmiste voidaan poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että hemodialyysi soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisyyn.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Paramagneettiset kuvausaineet, ATC-koodi: V08CA10

Vaikutusmekanismi
Primovist on magneettikuvauksessa käytettävä paramagneettinen tehosteaine.
Tehostetun kontrastivaikutuksen välittäjänä toimii gadoksetaatti (Gd-EOB-DTPA), joka on gadoliniumista (III) ja ligandista etoksibentsyyli-dietyleenitriamiini-pentaetikkahaposta (EOB-DTPA) koostuva ioninen kompleksi. Kun T_1-painotteisia kuvaussarjoja käytetään protonimagneettikuvauksessa, gadoliniumionin indusoima viritetyn atomiytimen lyhentynyt relaksaatioaika voimistaa signaalia ja parantaa siten tiettyjen kudosten kuvantumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Dinatriumgadoksetaatti lyhentää relaksaatioaikoja selvästi jopa pieninä pitoisuuksina. Kun pH-arvo on 7, magneettikentän voimakkuus 0,47 T ja lämpötila 40 °C, relaksiivisuus (r_1) määritettynä vaikutuksesta protonin spin lattice -puoliintumisaikaan (T_1) plasmassa on noin 8,18 l/mmol/s ja relaksiivisuus (r_2)

määritettynä vaikutuksesta spin lattice -puoliintumisaikaan (T_2) on noin 8,56 l/mmol/s. Kun magneettikentän voimakkuus on 1,5 T ja lämpötila 37 °C, relaksiivisuusarvot plasmassa ovat vastaavasti r_1 = 6,9 l/mmol/s ja r_2 = 8,7 l/mmol/s. Relaksiivisuus on käänteisesti hieman riippuvainen magneettikentän voimakkuudesta.

EOB-DTPA muodostaa paramagneettisen gadoliniumionin kanssa stabiilin kompleksin, joka on termodynaamisesti erittäin stabiili (log K_{Gdl} = –23,46). Gd-EOB-DTPA on erittäin vesiliukoinen, hydrofiilinen yhdiste, jonka jakokerroin on n-butanolin ja puskuriliuoksen välillä pH:n ollessa 7,6 noin 0,01 litrasta.
Lipofiilisen etoksibentsyyliryhmän vuoksi dinatriumgadoksetaatin vaikutustapa on kaksivaiheinen: bolusinjektion jälkeen se jakautuu ensin ekstrasellulaariseen tilaan ja siirtyy sen jälkeen selektiivisesti maksasoluihin. Relaksiivisuus r_1 maksakudoksessa on 16,6 l/mmol/s (kun magneettikentän voimakkuus 0,47 T), mikä johtaa signaalin voimistumiseen maksakudoksessa. Dinatriumgadoksetaatti erittyy lopulta sappinesteeseen.
Gd-EOB-DTPA ei kerry leesioihin, joissa ei ole maksasolutoimintaa tai joissa se on hyvin vähäistä (kystat, metastaasit, suurin osa hepatosellulaarikarsinoomista). Hyvin erilaistunut hepatosellulaarinen karsinooma saattaa sisältää toimivia maksasoluja ja pientä tehostumista voidaan havaita maksasolujen kuvantamisvaiheessa. Kliinistä lisätietoa tarvitaan siis oikean diagnoosin varmistamiseksi.
Vaikuttavalla aineella ei ole osoitettu olevan merkitseviä estäviä yhteisvaikutuksia entsyymien kanssa kliinisessä käytössä olevilla pitoisuuksilla.

Kuvantaminen
Primovist-bolusinjektion antamisen jälkeen dynaaminen kuvantaminen arteriaalisen, portovenoosisen ja tasapainovaiheiden aikana käyttää hyväkseen eri maksaleesioiden eriaikaisia tehostumismalleja radiologisen leesiomäärityksen pohjana.
Maksan parenkyymin tehostuminen maksasolujen kuvantamisvaiheessa auttaa tunnistamaan maksaleesioiden lukumäärän ja niiden segmentaalisen jakaantumisen, hahmottaa ja rajaa ne helpottaen siten leesioiden löytämistä. Maksaleesioiden erilaiset tehostumis- ja washout-mallit täydentävät dynaamisessa vaiheessa saatuja tietoja.
Viivästynyttä hepatosyyttistä vaihetta voidaan tutkia 20 minuutin kuluttua injektion antamisesta. Kuvantaminen on mahdollista vähintään 120 minuutin ajan. Kliinisten tutkimusten tulosten mukaan diagnostinen ja tekninen teho on hieman parempi silloin, kun kuvaus tehdään 20 minuutin kuluttua injektiosta verrattuna 10 minuuttia injektion jälkeen tehtyyn kuvaukseen.
Kuvantamisaika rajoitetaan 60 minuuttiin potilailla, jotka tarvitsevat hemodialyysiä, ja potilailla, joiden bilirubiiniarvot ovat koholla (> 3 mg/dl).
Sapen tiehystön rakenteiden kuvantuminen tehostuu Primovist-valmisteen hepaattisesta erittymisestä johtuen.

Käyttövalmiin Primovist-liuoksen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:n lämpötilassa (mOsm/kg H_2O)	688
Viskositeetti 37 °C:n lämpötilassa (mPa x s)	1,19
Tiheys 37 °C:n lämpötilassa (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Pediatriset potilaat
Seurantatutkimus tehtiin 52 pediatriselle potilaalle (iältään > 2 kk ja < 18 vuotta). Potilaat ohjattiin Primovist-valmisteella tehostettuun magneettikuvaukseen, jossa tutkittiin epäiltyjä tai tunnettuja fokaalisia maksaleesioita. Diagnostista lisätietoa saatiin vertaamalla yhdistettyjä tehostamattomia ja tehostettuja maksan magneettikuvia kokonaan tehostamattomiin kuviin. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin, mutta tutkijan arvion perusteella ne eivät kuitenkaan liittyneet Primovist-valmisteeseen. Johtuen tutkimuksen retrospektiivisestä luonteesta ja pienestä otoskoosta, ei lopullista johtopäätöstä valmisteen tehosta ja turvallisuudesta tässä potilasryhmässä voida tehdä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen
Suonensisäisesti annettuna Gd-EOB-DTPA:n pitoisuus/aika-profiili noudattaa luonteenomaista kaksois-eksponentiaalista alenemista.
Gd-EOB-DTPA jakaantuu ekstrasellulaariseen tilaan (vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 0,21 l/kg).
Vaikuttava aine sitoutuu vain vähäisessä määrin proteiiniin (sitoutumisaste alle 10 %).
Yhdiste läpäisee vähäisessä määrin istukan.
Lineaaristen gadoliniumia sisältävien varjoaineiden kohdalla tämä voi aiheuttaa annoksesta riippuvaa T1-painotteisen signaalin voimistumista aivoissa ja etenkin aivojen hammastumakkeessa, linssitumakkeen pallossa ja talamuksessa. Signaalin intensiteetti lisääntyy, ja ei-kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että lineaarisista gadoliniumia sisältävistä varjoaineista vapautuu gadoliniumia.

Biotransformaatio
Dinatriumgadoksetaatti ei metaboloidu.

Eliminaatio
Gd-EOB-DTPA erittyy puoliksi munuaisten ja puoliksi maksan kautta. Gd-EOB-DTPA:n puoliintumisaika on noin 1,0 tunti. Farmakokinetiikka oli annoslineaarinen annokseen 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg) asti.
Kokonaispuhdistuma seerumista (Cl_{tot}) on 250 ml/min, munuaispuhdistuma (Cl_r) on noin 120 ml/min.

Dinatriumgadoksetaatti on lineaarinen gadoliniumia sisältävä varjoaine. Tutkimukset ovat osoittaneet, että elimistöön kertyy gadoliniumia, kun potilas altistuu gadoliniumia sisältäville varjoaineille. Gadoliniumia kertyy aivoihin ja muihin kudoksiin ja elimiin.

Ominaisarvot erityispotilasryhmissä

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)
Iän myötä munuaisten toiminnassa tapahtuu fysiologisia muutoksia, joiden vuoksi dinatriumgadoksetaatin plasmapuhdistuma pienenee alle 65-vuotiailla todetusta tasosta 210 ml/min tasolle 163 ml/min ≥ 65-vuotiailla henkilöillä. Terminaalinen puoliintumisaika ja systeeminen altistus ovat iäkkäillä potilailla tavallista suuremmat (2,3 h ja 197 µmol*h/l, verrattuna 1,6 h ja 153 µmol*h/l vastaavasti). Vaikuttava aine erittyy munuaisten kautta 24 tunnissa, eikä tässä ole havaittu eroa iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta
Lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on havaittu yhdisteen pitoisuuden pientä tai kohtalaista lisääntymistä plasmassa, sen puoliintumisajan pidentymistä ja virtsanerityksen lisääntymistä samoin kuin maksan kautta tapahtuvan erittymisen vähenemistä verrattuna normaalin maksatoiminnan omaaviin potilaisiin. Maksasignaalin tehostumisessa ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.
Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, erityisesti potilailla, joilla oli epätavallisen korkeat (> 3 mg/dl) seerumin bilirubiiniarvot, AUC-arvo suureni tasolle 259 µmol*h/l, kun se verrokkiryhmässä oli 160 µmol*h/l. Eliminaation puoliintumisaika pidentyi 2,6 tuntiin, kun se verrokkiryhmässä oli 1,8 h. Erittyminen maksan ja sapen kautta väheni huomattavasti 5,7 prosenttiin annetusta annoksesta ja maksasignaalin tehostuminen heikkeni näillä potilailla.

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla AUC-arvo kohoaa 6-kertaiseksi ja on noin 903 µmol*h/l. Terminaalinen puoliintumisaika pitenee noin 20 tuntiin. Hemodialyysi lisää dinatriumgadoksetaatin puhdistumaa (ks. kohta 4.4). Keskimääräinen noin 3 tuntia kestävä hemodialyysi poisti noin 30 % dinatriumgadoksetaatista alkaen 1 tunnin kuluttua pistoksesta. Näillä potilailla hemodialyysissä tapahtuvan puhdistuman lisäksi huomattava osa annetusta gadoksetaattiannoksesta erittyy sapen kautta, josta keskimäärin noin 50 % havaitaan ulosteessa 4 päivän kuluessa (vaihteluväli 24,6-74,0 %, n = 6 potilasta).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perinteisiin akuuttia ja subkroonista toksisuutta selvittäneisiin tutkimuksiin ja genotoksisuutta ja kosketusherkistystä tarkastelleisiin tutkimuksiin perustuvien prekliinisten tietojen mukaan valmisteen käyttö ihmiselle ei aiheuta erityistä vaaraa.

Sydänturvallisuus
Tajuissaan olevilla koirilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin telemetrisesti pieni ohimenevä QT-ajan piteneminen suurimmalla tutkitulla annoksella 0,5 mmol/kg (= 20 kertaa ihmiselle annettavaa annosta suurempi annos). Suurina pitoisuuksina Gd-EOB-DTPA salpasi HERG-kanavan ja pidensi aktiopotentiaalin kestoa marsun eristetyissä papillaarilihaksissa. Tämä viittaa siihen, että Primovist saattaa indusoida QT-ajan pitenemistä valmisteen yliannostuksen yhteydessä.
Farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa ei ole todettu muihin elinjärjestelmiin liittyviä muutoksia.

Lisääntymistoksikologia ja imetys
Alkiotoksisuustutkimuksissa, joissa kaneille annettiin Gd-EOB-DTPA:ta toistuvasti 2,0 mmol/kg (= 25,9 kertaa (kehon pinta-alan mukaan) tai noin 80 kertaa (painon mukaan) ihmiselle annettavaa annosta suurempi annos), havaittiin implantaation jälkeisten menetyksien ja keskenmenojen määrän lisääntymistä. Imettävillä rotilla alle 0,5 % radioaktiivisella aineella leimatusta ja laskimoon annetusta gadoksetaattiannoksesta (0,1 mmol/kg) erittyi rintamaitoon. Suun kautta otetun annoksen jälkeen imeytyminen oli rotilla hyvin vähäistä (0,4 %).

Nuoria eläimiä koskevat tiedot
Kerta- ja toistuvan annoksen toksisuustutkimukset vastasyntyneillä ja nuorilla rotilla eivät poikkea laadulllisesti aikuisten rottien tutkimuksista, mutta nuoret rotat ovat herkempiä.

Paikallinen siedettävyys
Paikallisia ärsytysreaktioita havaittiin ainoastaan annettaessa Gd-EOB-DTPA:ta lihakseen.

Karsinogeenisuus
Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trinatriumkaloksetaatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Trometamoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty. Primovist-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta (lasiset esitäytetyt ruiskut)
3 vuotta (muoviset esitäytetyt ruiskut)

Injektioneste tulee käyttää välittömästi esitäytetyn ruiskun avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lasiset esitäytetyt ruiskut: lasinen ruisku (10 ml, väritön, Ph.Eur. tyyppi I, silikonisoitu), jossa mäntä (klooributyylielastomeeri, silikonisoitu) ja ruiskun kärjen suojus (klooributyylielastomeerikumi), Luer Lock -liitin (polysulfoni) ja turvakorkki (polypropyleeni).

Muoviset esitäytetyt ruiskut: muovinen ruisku (10 ml, väritön, syklo-olefiinipolymeeri), jossa on ruiskun kärjen suojus (termoplastinen elastomeeri) ja mäntä (silikonoitu bromobutyyli).

Pakkauskoot:
1, 5 ja 10 x 5 ml (10 ml:n esitäytetyissä ruiskuissa)
1, 5 ja 10 x 7,5 ml (10 ml:n esitäytetyissä ruiskuissa) (vain lasiset esitäytetyt ruiskut)
1, 5 ja 10 x 10 ml (10 ml:n esitäytetyissä ruiskuissa)
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkastus
Primovist-injektioneste on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Liuos tulee tarkastaa visuaalisesti ennen käyttöä. Esitäytetyn ruiskun suojus tulee poistaa välittömästi ennen käyttöä.
Primovist-liuosta ei pidä käyttää, jos sen väri on voimakkaasti muuttunut, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos pakkaus on vahingoittunut.

Käsittely
Esitäytetty ruisku otetaan pois pakkauksesta ja valmistetaan injektiota varten juuri ennen käyttöä.

Hävittäminen
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Injektioruiskun päällä oleva irrotettava jäljitystarra tulisi liimata potilastietoihin, jotta käytetty gadolinium-varjoaine voidaan jäljittää tarkasti. Myös käytetty annos tulisi dokumentoida. Jos käytössä on sähköinen potilastietokanta, on potilaan tietoihin tallennettava valmisteen nimi, eränumero ja annos.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer Oy
Pansiontie 47
20210 Turku

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19620

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.4.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.3.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.04.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Primovist 0,25 mmol/ml, injektionsvätska, lösning, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

1 förfylld spruta med 5,0 ml innehåller 907 mg dinatriumgadoxetat,
1 förfylld spruta med 7,5 ml innehåller 1361 mg dinatriumgadoxetat,
1 förfylld spruta 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, förfylld spruta
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 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.

Pediatrisk population
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 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 clearence 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 iakttas 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 arytmi 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 med 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 iakttagas 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).

Ackumulering 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 % (82 mg)) 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 frivilliga försökspersoner visade att samtidig administrering av erytromycin inte påverkade Primovists effekt eller 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 Fertilitet, graviditet och amning

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 bröstmjölk (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 framför fordon och 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 (≥ 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: ≥ 1/100, < 1/10; mindre vanliga ≥ 1/1 000, < 1/100; sällsynta: ≥ 1/10 000, < 1/1 000. Biverkningar som endast identifierats vid 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
Blodkärl		Blodtryckshöjning Rodnad		
Andningsvägar, bröstkorg 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	
Muskuloskeletala 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)
*** Reaktioner 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).

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

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 lättlösligt 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 etoxibensyldel 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.
Gd-EOB-DTPA 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 respektive10 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_2O)	688
Viskositet vid 37 °C (mPa * s)	1,19
Densitet vid 37 °C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Pediatrisk population
En observationsstudie utfördes hos 52 pediatriska 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 erhölls 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 ökningar 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 µmol*tim/l, jämfört med 1,6 timmar respektive 153 µmol*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 milt 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 µmol*tim/l jämfört med 160 µmol*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 µmol*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 råtta med 0,4 %.

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.

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

Karcinogenicitet
Inga carcinogenicitetsstudier är utförda.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trinatriumcaloxetat
Saltsyra (pH justering)
Natriumhydroxid (pH justering)
Trometamol
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

5 år (förfylld glasspruta)
3 år (förfylld plastspruta)

Kontrastmedlet bör användas omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glassprutor: förfylld spruta bestående av cylinder av Typ I glas (10 ml) kolvpropp av klorbutylelastomer och skyddslock av klorbutylelastomer, samt luerfattning av polysulfon med skyddslock av polypropen.

Plastsprutor: förfylld spruta bestående av plastcylinder (10 ml) av cykloolefinpolymer med skyddslock (av termoplastisk elastomer) och kolvpropp (av silikoniserad bromobutyl).

Förpackningsstorlekar:
1, 5 och 10 x 5 ml (i 10 ml förfylld spruta)
1, 5 och 10 x 7,5 ml (i 10 ml förfylld spruta) (endast glas)
1, 5 och 10 x 10 ml (i 10 ml förfylld spruta)
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion 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 spruta ska inte användas.

Hantering
Den förfyllda sprutan ska inte färdigställas förrän omedelbart före användning.
Sprutans hatt ska tas av omedelbart före användning.

Avfallshantering
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Den avtagbara spårningsetiketten på de förfyllda sprutorna 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 Oy
Pansiovägen
20210 Åbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

19620

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.4.2005
Datum för den senaste förnyelsen: 26.3.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.04.2024