

Primovist

MR EF

Bayer

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 0,25 mmol/ml
(Klar, färglös till svagt gul lösning fri från synliga partiklar.)

Paramagnetiskt kontrastmedel

Aktiv substans:

Gadoxetinsyra

ATC-kod:

V08CA10

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-11-06.

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 avsett endast för diagnostiska undersökningar vid intravenös administrering.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering

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 Farmakodynamik för detaljerad information angående bildtagning.

För ytterligare instruktioner, se avsnitt Anvisningar för destruktion och övrig hantering.

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 Varningar och försiktighet). 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 Farmakodynamik

Äldre (65 år och äldre)

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

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 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 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 Preklinik).

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 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 Preklinik).

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 thalamus. Kliniska följder är okända. De eventuella diagnostiska fördelarna med att använda dinatriumgadoksetat 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.

Interaktioner

Eftersom transport av gadoksetat till levern kan medieras av OATP-transportörer kan det inte uteslutas att potenta OATP-hämmare kan orsaka läkemedelsinteraktioner som minskar kontrasteffekten. 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 Farmakodynamiska egenskaper).

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.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gadoxetat i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). 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 bröstmjolk (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). 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.

Trafik

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

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 vanligast 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 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.

Organsystemklasser (MedDRA)	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar	Sällsynta biverkningar	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				Överkänslighet/ anafylaktisk reaktion (t.ex. chock*, hypotension, faryngolaryngealt ödem, urtikaria, ansiktsödem, rinit, konjunktivit, magsmärtor, hypoestesi, nysningar, hosta, hudblekhet)
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk	Svindel Yrsel Dysgeusi Parestesi Parosmi	Tremor Akatisi	Rastlöshet
<i>Hjärtat</i>			Grenblock Hjärtklappning	Takykardi
<i>Blodkärl</i>		Blodtryckshöjning Rodnad		

Organsystemklasser (MedDRA)	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar	Sällsynta biverkningar	Ingen känd frekvens
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Påverkan på luftvägarna (Dyspné*, Andnöd)		
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Kräkningar Muntorrhet	Obehag i munhålan Ökad salivutsöndring	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag Klåda**	Makulopapulöst utslag Ökad svettning	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Ryggsmärta		
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Bröstsmärta Reaktioner vid injektionsstället (av olika slag)*** Värmekänsla Frossa Trötthet	Obehagskänsla Sjukdomskänsla	

Organsystemklasser (MedDRA)	Vanliga biverkningar	Mindre vanliga biverkningar	Sällsynta biverkningar	Ingen känd frekvens
		"Konstig känsla"		

* 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 Varningar och försiktighet).

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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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 Prekliniska säkerhetsuppgifter) 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).

Farmakodynamik

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-dietyltriämin-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 ($\log K_{GdI} = -23,46$). 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 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.

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 temporal 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

Pediatriisk population

En observationsstudie utfördes hos 52 pediatriiska 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.

Farmakokinetik

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 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 $\mu\text{mol}\cdot\text{tim}/\text{l}$, jämfört med 1,6 timmar respektive 153

$\mu\text{mol}\cdot\text{tim}/\text{l}$). 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 ($>3 \text{ mg/dl}$) serum- bilirubinnivåer ökade AUC till $259 \mu\text{mol}\cdot\text{tim}/\text{l}$ jämfört med $160 \mu\text{mol}\cdot\text{tim}/\text{l}$ 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 $903 \mu\text{mol}\cdot\text{tim}/\text{l}$ och den terminala halveringstiden förlängdes till omkring 20 timmar. Hemodialys ökar clearance av dinatriumgadoxetat (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 gadoxetaddosen 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).

Prekliniska uppgifter

Gångse 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 %.

Lokal tolerans

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

Karcinogenicitet

Inga carcinogenicitetsstudier 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.

Innehåll

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.

Innehåller 11,7 mg natrium per ml.

Hjälpämnen: trinatriumcaloxetat, saltsyra (pH-justering),
natriumhydroxid (pH-justering), trometamol, vatten för
injektionsvätskor.

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Gadoxetinsyra

Miljörisk: Användning av gadoxetinsyra har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Gadoxetinsyra är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Gadoxetinsyra har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$

$$A \cdot (100 - R) = 0.0021 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 14.94 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

E_rC_{50} 72 h (growth rate) = 308 mg/L, NOEC 72 h (growth rate) = 250 mg/L. Guideline OECD 201. (Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC_{50} 48 h (immobilization) $\geq$ 100 mg/L. Guideline OECD 202.

(Reference III)

Fish (Rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*):

Acute toxicity

LC_{50} 96 h (survival) $\geq$ 1000 mg/L. Guideline FDA TAD 4.11.

(Reference IV)

The PNEC was calculated based on the acute aquatic toxicity data since there is insufficient data on chronic aquatic toxicity. The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (EC_{50} or LC_{50}) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were crustaceans and the lowest effect level was reported as $EC_{50} \geq 100$ mg/L. The regulatory default standard AF of 1000 was used, which is applicable when there are acute aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).

$$PNEC = 100 \text{ mg/L} / 1000 = 0.1 \text{ mg/L} = 100 \text{ }\mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.0021 \text{ }\mu\text{g/L} / 100 \text{ }\mu\text{g/L} = 0.000021$.

A risk quotient ≤ 0.1 for gadoxetic acid qualifies for the phrase "Use of gadoxetic acid has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Gadoxetic acid was assessed for ready biodegradation according to test method OECD 301E. Municipal sewage sludge was used, and the test item was tested at 20 mg/L DOC. The study was fully valid as the reference substance was degraded by 96 % already on day 5 and up to 100 % at day 28. The toxicity control showed no toxicity to the microbial community.

The study resulted with 0 % biodegradation in 28 days. Guideline OECD 301E. (Reference V)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Gadoxetic acid was found to be stable at environmentally relevant pH values of 5, 7, and 9. Guideline FDA TAD 3.09. (Reference VI)

Justification of chosen degradation phrase:

Gadoxetic acid is not readily biodegradable and resistant to hydrolysis, which qualifies for the phrase "Gadoxetic acid is potentially persistent".

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log D_{ow} was reported with -4.9 at pH 7. Guideline OECD 107. (Reference VI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Due to the log D_{ow} well below 4 gadoxetic acid is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase "Gadoxetic acid has low potential for bioaccumulation".

Excretion (metabolism)

Gadoxetic acid is not metabolized and excreted as parent compound into the environment. (Reference VII)

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Growth inhibition test of ZK139834 on the green algae *desmodesmus subspicatus*. Schering AG, Experimental Toxicology. Report no. AY78, Study no. TXST19970088.
- III. Acute toxicity test with gadoxetic acid, disodium (ZK139834) with *Daphnia magna*. Report no. AS28, study no. TXST19970140.
- IV. Acute toxicity test with gadoxetic acid, disodium with the rainbow trout. Schering AG, Experimental Toxicology. Report no. AM34, study no. TX95303.
- V. Study on the biodegradability of with gadoxetic acid, disodium in the modified OECD Screening Test. Report no. AT67, study no. TXST19970217.
- VI. Report on the physic-chemical properties of Gd-EOB-DTPA (ZK139834). Schering AG, General Physical Chemistry. Report no. L493, study no.93/128.
- VII. Excretion and biodistribution of ZK 139834 after single Intravenous Injection in the rat 1 and 7 days p.i. Schering AG, Forschung Kontrastmittel für Kernspintomographie. Report no. A752, study no. KM 92285.

Hållbarhet, förvaring och hantering

5 år (förfylld glasspruta)

3 år (förfylld plastspruta).

Kontrastmedlet bör användas omedelbart efter öppnandet.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 0,25 mmol/ml Klar, färglös till svagt gul lösning fri från synliga partiklar.

5 x 10 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), EF