

## 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<sub>1</sub>-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

##### Antotapa

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.

##### Annostus

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<sup>2</sup>) 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 laboratorionkokein.**

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<sup>2</sup>). 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 hemodialyysihoidoa.

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 lääkkeitä 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 siedettävyyttä

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

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 tehosteaine sisältää 11,7 mg natriumia/ml ja annos on 0,1 ml/kg. Potilaiden, joiden ruokavaliossa on natriuminrajoitus, on otettava tämä huomioon.

## **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 määrittäminen 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

Ei ole olemassa tietoja gadoksetaatin käytöstä raskaana oleville naisille. 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**

Ei merkityksellinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 0,5\%$ ) Primovist-valmistetta käyttävillä potilailla ovat pahoinvointi, päänsärky, kuumuuden tunne, verenpaineen kohoaminen, selkäkipu ja huimaus.

Vakavin haittavaikutus on anafylaktinen sokki.

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

Suurin osa haittapahtumista 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  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , melko harvinaiset  $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ , harvinaiset  $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ . 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

<b>Elinjärjestelmä (System Organ Class; MedDra)</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>	<b>Tunte maton</b>
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**	Makulopapulaari nen ihottuma Liikahikoilu	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Rintakipu Pistoskohdan reaktiot (erityyppisiä)*** Kuumuudentunne Vilunväristykset Väsytys 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).

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-pentaetikahaposta (EOB-DTPA) koostuva ioninen kompleksi. Kun T<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>) määritettynä vaikutuksesta protonin spin lattice -puoliintumisaikaan (T<sub>1</sub>) plasmassa on noin 8,18 l/mmol/s ja relaksiivisuus (r<sub>2</sub>) määritettynä vaikutuksesta spin lattice -puoliintumisaikaan (T<sub>2</sub>) on noin 8,56 l/mmol/s. Kun magneettikentän voimakkuus on 1,5 T ja lämpötila 37 °C, relaksiivisuusarvot plasmassa ovat vastaavasti r<sub>1</sub> = 6,9 l/mmol/s ja r<sub>2</sub> = 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<sub>GdI</sub> = -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 etoksibentsyyliiryhmän 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 merkittäviä estäviä yhteisvaikutuksia entsyymien kanssa kliinisessä käytössä olevilla pitoisuuksilla.

### 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.

### Kuvantaminen

Primovist-bolusinjektion antamisen jälkeen dynaaminen kuvantaminen arteriaalisen, portovenosisen ja tasapainovaiheiden aikana käyttää hyväkseen eri maksaleesioiden eriaikaisia tehostumismalleja radiologisen leesiomäärityksen pohjana.

Maksan parenkyymien 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 injektioista 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 kuvantaminen tehostuu Primovist-valmisteen hepaattisesta erittymisestä johtuen.

Käyttövalmiin Primovist-liuoksen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet:

Osmolaliteetti 37 °C:n lämpötilassa (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	688
Viskositeetti 37 °C:n lämpötilassa (mPa x s)	1,19
Tiheys 37 °C:n lämpötilassa (g/ml)	1,0881
pH	7,4

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### 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.

### Biotransformaatio

Dinatriumgadoksetaatti ei metaboloitu.

#### 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. 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.

### **Ominaisarvot erityispotilasryhmissä**

#### Iäkkäät potilaat ( $\geq 65$ -vuotiaat)

Iän myötä munuaisten toiminnassa tapahtuu fysiologisia muutoksia, joiden vuoksi dinatriumgadoksetaatin plasmahuuhdistuma pienenee alle 65-vuotiailla todetusta tasosta 210 ml/min tasolle 163 ml/min  $\geq 65$ -vuotiailla henkilöillä. Terminaalinen puoliintumisaika ja systeeminen altistus ovat iäkkäillä potilailla tavallista suuremmat (2,3 h ja 197  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , verrattuna 1,6 h ja 153  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  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 ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ) seerumin bilirubiiniarvot, AUC-arvo suureni tasolle 259  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , kun se verrokkiryhmässä oli 160  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ . 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  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ . 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

Tajuisuudessa 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 imetyks

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 %).

### 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 Kesto aika**

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

Injektioneste tulee käyttää välittömästi esitötetyn ruiskun avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Ei erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

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

Muoviset esitötetyt 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 esitötetyissä ruiskuissa)  
1, 5 ja 10 x 7,5 ml (10 ml:n esitötetyissä ruiskuissa) (vain lasiset esitötetyt ruiskut)  
1, 5 ja 10 x 10 ml (10 ml:n esitötetyissä 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 injeksiota 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**

23.11.2017