

 17. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Primovist PFS, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (Orifarm)**

**0. D.SP.NR.**

31991

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Primovist PFS

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,25 mmol dinatriumgadoxetat (Gd‑EOB‑DTPA dinatrium),svarende til 181,43 mg dinatriumgadoxetat.

1 fyldt injektionssprøjte med 5 ml indeholder 907 mg dinatriumgadoxetat.

1 fyldt injektionssprøjte med 7,5 ml indeholder 1361 mg dinatriumgadoxetat.

1 fyldt injektionssprøjte med 10 ml indeholder 1814 mg dinatriumgadoxetat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

11,7 mg natrium/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte (Orifarm)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Primovist PFS er indiceret til påvisning af fokale leverlæsioner og giver information om læsionstyperne ved T1-vægtet magnetisk resonans-scanning (MRI).

Primovist PFS må kun bruges, når den diagnostiske information er essentiel og ikke tilgængelig med ikke-kontrastforstærket MR-scanning og når det er nødvendigt med forsinket fasescanning.

Dette lægemiddel er kun til diagnostisk brug via intravenøs administration***.***

**4.2 Dosering og administration**

**Administration**

Primovist PFS er en klar-til-brug vandig opløsning, der skal administreres ufortyndet som en intravenøs bolusinjektion ved en flowhastighed på cirka 2 ml/sek. Efter injektion af kontrastmidlet skal den intravenøse kanyle/slange skylles med 9 mg/ml (0,9 %) sterilt saltvand.

Se detaljerede oplysninger om billeddannelse i pkt 5.1.

Yderligere anvisninger findes i pkt 6.6.

**Dosering**

Der skal anvendes laveste dosis, der giver tilstrækkelig forstærkning til diagnostiske formål. Dosis skal beregnes baseret på patientens kropsvægt og må ikke overstige den anbefalede dosis pr. kg kropsvægt angivet i dette pkt.

Den anbefalede dosis Primovist PFS er:

Voksne

0,1 ml Primovist PFS pr. kg kropsvægt.

Gentagen brug

Der foreligger ingen kliniske oplysninger om gentagen brug af Primovist PFS.

**Yderligere oplysninger om særlige populationer**

Nedsat nyrefunktion

Brugen af Primovist PFS bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m2) og hos patienter i den perioperative periode for levertransplantation, medmindre de diagnostiske oplysninger er vigtige og ikke kan opnås ved MR-scanning uden brug af kontrastmiddel (se pkt 4.4). Hvis brugen af Primovist PFS ikke kan undgås, bør dosis ikke overstige 0,025 mmol/kg kropsvægt. Der bør ikke anvendes mere end én dosis under en scanning. På grund af utilstrækkelige oplysninger om gentagen administration bør injektioner med Primovist PFS ikke gentages, medmindre der er mindst 7 dage mellem injektionerne.

Patienter med nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved Primovist PFS er ikke blevet fastslået hos patienter under 18 år. Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt 5.1.

Ældre population (65 år og derover)

Dosisjustering skønnes ikke at være nødvendig. Der skal udvises forsigtighed hos ældre patienter (se pkt 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

De sædvanlige forsigtighedsregler i forbindelse med MR-scanning skal overholdes, dvs. udelukkelse af pacemakere og ferromagnetiske implantater.

Diagnostiske procedurer, der involverer brug af kontrastmidler, skal udføres under anvisning af en læge med den nødvendige uddannelse i og grundig viden om den procedure, der skal udføres.

Efter injektionen bør patienten holdes under observation i mindst 30 minutter, da erfaring med kontrastmidler viser, at de fleste bivirkninger opstår inden for dette tidsrum.

Nedsat nyrefunktion

**Inden administration af Primovist PFS anbefales det, at alle patienter screenes for nedsat nyrefunktion ved hjælp af en blodprøve.**

Der er blevet rapporteret nefrogen systemisk fibrose (NSF) forbundet med brugen af nogle gadolinium-holdige kontrastmidler hos patienter med akut eller kronisk svær nedsat nyrefunktion (GFR< 30 ml/min/1,73 m2). Patienter, der får foretaget levertransplantation, er særligt udsatte, da forekomsten af akut nyresvigt er høj i denne gruppe. Da det er en mulighed, at NSF kan forekomme med Primovist PFS, skal det undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og hos patienter i den perioperative periode omkring levertransplantation, medmindre de diagnostiske oplysninger er vigtige og ikke kan opnås med MR-scanning uden brug af kontrastmiddel.

Hæmodialyse umiddelbart efter administration af Primovist PFS kan hjælpe med at udskille Primovist PFS fra kroppen.

Der er ingen evidens, der støtter opstart af hæmodialyse til forebyggelse af NSF hos patienter, som ikke allerede får hæmodialyse.

Ældre

Da den renale udskillelse af gadoxetat kan være forringet hos ældre patienter, er det særligt vigtigt at screene patienter på 65 år og ældre for nedsat nyrefunktion.

Patienter med hjerte-karsygdom

Der skal udvises forsigtighed, når Primovist PFS administreres til patienter med alvorlige hjerte-karproblemer, da der kun foreligger begrænsede data i øjeblikket.

Primovist PFS bør ikke anvendes til patienter med ubehandlet hypokalæmi.

Primovist PFS bør anvendes med særlig forsigtighed hos patienter

- med kendt medfødt QT-syndrom eller en slægtsanamnese med medfødt QT-syndrom

- med kendte tidligere arytmier ved behandling med lægemidler, der forlænger hjerterepolarisering

- som aktuelt tager et lægemiddel, der er kendt for at forlænge hjerterepolarisering, f.eks. et klasse III antiarytmikum (f.eks. amiodaron eller sotalol).

Primovist PFS kan forårsage forbigående forlængelse af QT-syndrom hos enkelte patienter (se pkt 5.3).

Overfølsomhed

Allergilignende reaktioner, herunder shock, er kendt for at være sjældne hændelser efter administration af gadolinium-baserede kontrastmidler til MR-scanning. De fleste af disse reaktioner forekommer inden for en halv time efter administration af kontrastmidler. Som med andre kontrastmidler i denne klasse kan der imidlertid forekomme forsinkede reaktioner efter timer til dage i sjældne tilfælde. Medicin til behandling af hypersensitivitetsreaktioner samt forberedthed på iværksættelse af nødforanstaltninger er nødvendig.

Risikoen for hypersensitivitetsreaktioner er højere i tilfælde af:

- tidligere reaktion på kontrastmidler

- anamnese med bronkial astma

- anamnese med allergiske lidelser

Hos patienter, som er disponerede for allergi (især med en anamnese med ovenstående lidelser), skal beslutningen om at bruge Primovist PFS træffes efter særlig omhyggelig evaluering af forholdet mellem risici/fordele.

Hypersensitivitetsreaktioner kan være sværere hos patienter i behandling med betablokkere, især ved tilstedeværelse af bronkial astma. Det bør tages i betragtning, at patienter i behandling med betablokkere kan være uimodtagelige over for standardbehandling af hypersensitivitetsreaktioner med beta-agonister.

Hvis der opstår hypersensitivitetsreaktioner, skal injektion af kontrastmidlet stoppes øjeblikkeligt.

Lokal intolerance

Intramuskulær administration kan forårsage reaktioner med lokal intolerance, inklusive fokal nekrose, og skal derfor undgås helt (se pkt5.3).

Akkumulering i kroppen

Efter administration af dinatriumgadoxetat kan gadolinium tilbageholdes i hjernen og andet kropsvæv (knogler, lever, nyrer, hud) og kan medføre dosisafhængige stigninger i T1-vægtet signalintensitet i hjernen, især i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. De kliniske følgevirkninger er ukendte. De mulige diagnostiske fordele ved at bruge dinatriumgadoxetat til patienter, der har behov for gentagne scanninger, skal opvejes mod risikoen for aflejring af gadolinium i hjernen og andre væv.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 11,7 mg natrium pr. ml, svarende til 0,585 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen, (4,1 % (82 mg) baseret på mængden givet til en person på 70 kg). Dosis er 0,1 ml/kg kropsvægt.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da transport af gadoxetat til leveren kan formidles af OATP-transportører, kan det ikke udelukkes, at stærke OATP-hæmmere kan forårsage lægemiddelinteraktioner, der reducerer virkningen af kontrastmidlet i leveren. Der er imidlertid ikke præsenteret kliniske data, der understøtter denne teori.

Et interaktionsstudie hos raske voksne påviste, at samtidig administration med erythromycin ikke påvirkede Primovist PFS virkning og farmakokinetik. Der er ikke udført yderligere kliniske interaktionsstudier med andre lægemidler.

Interferens fra forhøjet niveau af bilirubin eller ferritin hos patienter

Forhøjet niveau af bilirubin eller ferritin kan reducere virkningen af Primovist PFS i leveren (se pkt 5.1).

Interferens med diagnostiske undersøgelser

Bestemmelse af ferrokoncentrationen i serum ved hjælp af kompleksometriske metoder (f.eks. ferrocenkompleksitetsmetode) kan resultere i falske værdier i op til 24 timer efter undersøgelsen med Primovist PFS, fordi den frie ligand indeholdt i opløsningen med kontrastmiddel.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data om gadoliniumbaserede kontrastmidler hos gravide kvinder er begrænsede. Gadolinium kan krydse placentabarrieren. Det er ukendt, om eksponering for gadolinium er forbundet med bivirkninger hos fosteret. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet ved gentagne høje doser (se pkt 5.3). Primovist bør ikke bruges under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver brug af gadoxetat.

Amning

Gadolinium-holdige kontrastmidler udskilles i brystmælk i meget små mængder (se pkt 5.3). Der forventes ingen indvirkning på spædbarnet ved kliniske doser på grund af den lille mængde udskilt i mælk og dårlig absorbering i tarmsystemet. Om amning skal fortsætte eller afbrydes i en periode på 24 timer efter administration af Primovist PFS bør afhænge af lægens og den ammende moders vurdering.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerede ikke nedsat fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Primovist PFS har ingen indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil for Primovist PFS er baseret på data fra mere end 1.900 patienter i kliniske forsøg og fra overvågning efter markedsføring.

De hyppigst observerede bivirkninger (≥ 0,5 %) hos patienter, der fik Primovist PFS, er kvalme, hovedpine, svedeture, forhøjet blodtryk, rygsmerter og svimmelhed.

De alvorligste bivirkninger hos patienter, der får Primovist PFS, er anafylaktisk shock.

Forsinkede allergiske reaktioner (timer til flere dage efter administration) er blevet observeret i sjældne tilfælde.

De fleste bivirkninger var forbigående og med let til moderat intensitet.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne observeret i forbindelse med Primovist PFS er vist i nedenstående tabel. De er klassificeret i henhold til systemorganklasse (MedDRA version 12.1). Den mest relevante MedDRA-term er anvendt til at beskrive en bestemt reaktion og dens synonymer og relaterede lidelser.

Bivirkninger fra kliniske forsøg er klassificeret i henhold til deres hyppighed. Hyppighedsgrupper er defineret i henhold til følgende konvention: Almindelig: ≥ 1/100 til < 1/10; ikke almindelig: ≥ 1/1.000 til < 1/100; sjælden: ≥ 1/10.000 til < 1/1.000. Bivirkninger, som kun er identificeret efter markedsføring, og for hvilke hyppigheden ikke kunne estimeres, er anført under "ikke kendt".

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske forsøg eller efter markedsføring hos patienter behandlet med Primovist PFS

| **Systemorganklasse (MedDra)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt**  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Overfølsomhed/anafylaktisk reaktion (f.eks. shock\*, hypotension, faryngolaryngealt ødem, nældefeber, ansigtsødem, rhinitis, konjunktivitis, mavesmerter, hypoæstesi, nysen, hoste, bleghed) |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | VertigoSvimmelhedSmagsforstyrrelserParæstesiParosmi | TremorAkatisi | Rastløshed |
| **Hjerte** |  |  | GrenblokPalpitation | Takykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Forhøjet blodtrykRødmen |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  | Luftvejssygdomme(Dyspnø\*, åndedrætsbesvær) |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme | OpkastningMundtørhed | MundubehagØget spytafsondring |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | UdslætKløe\*\* | Makulopapuløst udslætHyperhidrose |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Rygsmerter |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | BrystsmerterReaktioner på injektionsstedet(af forskellig karakter)\*\*\*SvedetureKulderystelserTræthedFøleforstyrrelser | UbehagUtilpashed |  |

\* Livstruende og/eller dødsfald er blevet rapporteret. Disse rapporter stammer fra erfaringer efter markedsføring.

**\*\*** Kløe (generaliseret kløe, øjenkløe)

**\*\*\*** Reaktioner på injektionsstedet (af forskellig karakter) omfatter følgende betegnelser: Ekstravasation på injektionsstedet, brændende fornemmelse på injektionsstedet, fornemmelse af kulde på injektionsstedet, irritation på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ændringer i laboratorieværdier såsom forhøjet jern i blodet, forhøjet bilirubin, stigning i levertransaminase, fald i hæmoglobin, forhøjet amylase, leukocyturi, hyperglykæmi, forhøjet urinalbumin, hyponatriæmi, forhøjet uorganisk fosfat, fald i serumprotein, leukocytose, hypokalæmi, forhøjet LDH blev rapporteret i kliniske forsøg. EKG'er blev regelmæssigt monitoreret i løbet af kliniske forsøg, og forbigående forlængelse af QT-syndrom blev observeret hos nogle patienter uden nogen tilknyttede kliniske bivirkninger.

Tilfælde af nefrogen systemisk fibrose (NSF) er blevet rapporteret med andre gadolinium-holdige kontrastmidler (se pkt 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret nogen tilfælde af overdosering, og ingen symptomer kan karakteriseres.

Enkeltdoser Primovist PFS på op til 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) kropsvægt var veltolererede.

En dosis på 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) kropsvægt blev testet i kliniske forsøg hos et begrænset antal patienter. Der blev observeret en hyppigere forekomst af bivirkninger hos disse patienter, men ingen nye bivirkninger.

I tilfælde af en stor utilsigtet overdosering skal patienten holdes under omhyggeligt opsyn, herunder monitorering af hjertet. Hvis det er tilfældet, kan forlængelser af QT-syndrom være mulige (se pkt 5.3).

Primovist PFS kan fjernes ved hjælp af hæmodialyse. Der er imidlertid ingen evidens for, at hæmodialyse er egnet til forebyggelse af nefrogen systemisk fibrose (NSF).

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Paramagnetisk kontrastmiddel, ATC-kode: V08CA10.

Virkningsmekanisme

Primovist PFS er et paramagnetisk kontrastmiddel til magnetisk resonans-scanning.

Den kontrastforstærkende virkning formidles af gadoxetat (Gd EOB DTPA), som er et ionisk kompleks bestående af gadolinium (III) og liganden ethoxybenzyl-diethylentriamin-pentaacetat (EOB-DTPA).

Når der anvendes T1-vægtede scanningssekvenser i protonmagnetisk resonans-scanning, fører den gadolinium-ion-inducerede forkortelse af rotationsgitter-relaksationstiden for aktiverede atomkerner til en stigning i signalstyrken og dermed til en stigning i billedkontrasten i visse væv.

Farmakodynamisk virkning

Dinatriumgadoxetat fører til en tydelig forkortelse af relaksationstiderne selv ved lave koncentrationer. Ved pH 7, en magnetisk feltstyrke på 0,47 T og 40 °C er relaksationen (r1) – bestemt ud fra indvirkningen på rotationsgitter-relaksationstiden (T1) for protoner i plasma – omkring 8,18 l/mmol/sek. og relaksationen (r2) – bestemt ud fra indvirkningen på rotation-rotation-relaksationstiden (T2) – er omkring 8,56 l/mmol/sek. Ved 1,5 T og 37 °C er de respektive relaksationer i plasma r1 lig med 6,9 l/mmol/sek. og r2 er lig med 8,7 l/mmol/sek. Relaksationen viser en mindre omvendt afhængighed af den magnetiske feltstyrke.

EOB-DTPA danner et stabilt kompleks med det paramagnetiske gadolinium-ion med en ekstremt høj termodynamisk stabilitet (log KGdl = 23,46). Gd-EOB-DTPA er en yderst vandopløseligt hydrofil forbindelse med en fordelingskoefficient mellem n-butanol og buffer på omkring 0,011 ved pH 7,6.

På grund af dets lipofile ethoxybenzyl-del udviser dinatriumgadoxetat en bifasisk virkningsmekaniske: først en fordeling i det ekstracellulære rum efter bolusinjektion og derefter selektiv optagelse af hepacytter. Relaksationen r1 i levervæv er 16,6 l/mmol/sek. (ved 0,47 T), der resulterer i øget signalstyrke i levervæv. Dinatriumgadoxetat bliver efterfølgende udskilt i galden.

Læsioner med ingen eller minimal levercellefunktion (cyster, metastaser, størstedelen af carcinoma hepatocellulare) vil ikke akkumulere Primovist PFS. Veldifferentieret carcinoma hepatocellulare kan indeholde fungerende leverceller og kan vise en vis forstærkning i levercelle billeddannelsesfasen. Der er derfor behov for yderligere kliniske oplysninger for at understøtte en korrekt diagnose.

Stoffet viser ingen signifikant hæmmende interaktion med enzymer ved klinisk relevante koncentrationer.

Billeddannelse

Efter bolusinjektion med Primovist PFS anvender dynamisk billeddannelse i arterielle, portovenøse og ligevægtsfaser det anderledes temporale forstærkningsmønster i forskellige leverlæsioner som grundlag for radiologisk karakterisering af læsioner.

Forstærkningen af leverparenkym i levercellefasen hjælper med at identificere antallet, segmenteret fordeling, visualisering og afgrænsning af leverlæsioner, og forbedrer dermed detektering af læsioner. Det differentiale forstærknings-/udvaskningsmønster for leverlæsioner bidrager til oplysningerne fra den dynamiske fase.

Den forsinkede (levercelle)fase kan undersøges 20 minutter efter injektion med et billeddannelsesvindue, der varer mindst 120 minutter. De diagnostiske og tekniske effektivitetsresultater fra de kliniske forsøg viser en minimal forbedring 20 minutter efter injektion sammenlignet med resultaterne 10 minutter efter injektion.

Billeddannelsesvinduet er reduceret til 60 minutter hos patienter, der kræver hæmodialyse, og hos patienter med forhøjet bilirubinværdi (> 3 mg/dl).

Hepatisk udskillelse af Primovist PFS medfører forstærkning af galdestrukturer.

De fysisk-kemiske karakteristika for brugsklar Primovist PFS er som følger:

|  |  |
| --- | --- |
| Osmolalitet ved 37 °C (mOsm/kg H2O)  | 688 |
| Viskositet ved 37 °C (mPa·s) | 1,19 |
| Densitet ved 37 °C (g/ ml) | 1,0881 |
| pH | 7,4 |

Pædiatrisk population

Der blev udført et observationsstudie med 52 pædiatriske patienter (alder > 2 måneder og < 18 år). Patienterne blev henvist til MR-scanninger med Primovist PFS for at evaluere mistænkte eller kendte fokale leverlæsioner. Yderligere diagnostiske oplysninger blev opnået ved at sammenligne kombinerede uforstærkede og forstærkede MR-scanninger med uforstærkede MR-scanninger alene. Der blev rapporteret om alvorlige bivirkninger, men ingen blev af investigator anset for at være forbundet med Primovist PFS. På grund af dette studies retrospektive karakter og lille prøvestørrelse kan der ikke dannes en definitiv konklusion med hensyn til virkning og sikkerhed i denne population.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Efter intravenøs administration var koncentrationstidsprofilen for Gd-EOB-DTPA karakteriseret ved et bi-eksponentielt fald.

Gd-EOB-DTPA fordeles i det ekstracellulære rum (fordelingsvolumen ved stationær tilstand omkring 0,21 l/kg).

Stoffet udviser kun mindre proteinbinding (under 10 %).

Forbindelsen spredes kun i ringe grad gennem placentabarrieren.

Dinatriumgadoxetat er en lineær GdCA. Studier har vist, at gadolinium tilbageholdes i kroppen efter eksponering over for GdCA'er. Dette omfatter tilbageholdelse i hjernen og andet væv og andre organer. Med lineære GdCA'er kan dette forårsage dosisafhængige stigninger i T1-vægtet signalintensitet i hjernen, især i nucleus dentatus, globus pallidus og thalamus. Signalintensiteten stiger og ikke-kliniske data viser, at gadolinium frigives fra lineære GdCA'er.

Biotransformation

Dinatriumgadoxetat metaboliseres ikke.

Elimination

Gd-EOB-DTPA elimineres også gennem nyrer og lever. Halveringstiden for Gd-EOB-DTPA var ca. 1,0 time. Farmakokinetikken var dosislineær op til en dosis på 0,4 ml/kg (100 μmol/kg).

Der blev registreret en total serumudskillelse (Cltot) på omkring 250 ml/min, mens renal udskillelse (Clr) svarer til omkring 120 ml/min.

**Karakteristika hos særlige patientpopulationer**

Ældre (65 år og derover)

I overensstemmelse med de fysiologiske ændringer i nyrefunktion med alderen var plasmaudskillelse for dinatriumgadoxetat reduceret fra 210 ml/min hos yngre deltagere til 163 ml/min hos ældre deltagere på 65 år og ældre. Terminal halveringstid og systemisk eksponering var højere hos ældre (2,3 t og 197 µmol\*t/l, sammenlignet med hhv. 1,6 t og 153 µmol\*t/l). Den renale udskillelse var fuldført efter 24 timer hos alle deltagere og uden en forskel mellem ældre og yngre raske deltagere.

Nedsat nyre- og/eller leverfunktion

Hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion blev der observeret en mindre til moderat stigning i plasmakoncentrationen, halveringstid og udskillelse i urin, samt et fald i hepatobiliær udskillelse sammenlignet med deltagere mednormal leverfunktion. Der blev imidlertid ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i signalforstærkning i leveren.

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion, især hos patienter med unormalt højt (> 3 mg/dl) bilirubinniveau i serum, var AUC øget til 259 µmol\*t/l sammenlignet med 160 µmol\*t/l i kontrolgruppen. Eliminationshalveringstiden var steget til 2,6 t sammenlignet med 1,8 t i kontrolgruppen. Den hepatobiliære udskillelse faldt væsentligt til 5,7 % af den administrerede dosis og signalforstærkning i leveren er reduceret hos disse patienter.

Hos patienter med nyresvigt i slutstadie steg AUC 6 gange til omkring 903 µmol\*t/l, og terminal halveringstid var forlænget til omkring 20 t. Hæmodialyse øgede udskillelsen af dinatriumgadoxetat (se pkt 4.4). I en gennemsnitlig dialysesession på omkring 3 timers varighed var omkring 30 % af dinatriumgadoxetat-dosen fjernet ved hæmodialyse, der startede 1 time efter injektion. Udover udskillelse gennem hæmodialyse, udskilles en væsentlig del af den administrerede gadoxetat-dosis gennem galden hos disse patienter som vist ved en middel genindvinding på omkring 50 % i fæces inden for 4 dage (interval 24,6 til 74,0 %, n=6 patienter).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af akut og subkronisk toksicitet genotoksicitet og kontaktsensitiverende potentiale.

Kardiel sikkerhed

Hos fjernovervågede vågne hunde blev der observeret en lille og forbigående forlængelse af QT-syndrom ved den højeste testede dosis på 0,5 mmol/kg, som repræsenterer 20 gange den humane dosis. Ved høje koncentrationer blokerede Gd-EOB-DTPA HERG-kanalen og forlængede den potentielle virknings varighed i papillærmuskler hos isolerede marsvin. Dette indikerer en sandsynlighed for, at Primovist PFS kan inducere forlængelse af QT-syndrom i tilfælde af en overdosering.

Der er ikke observeret nogen fund i sikkerhedsfarmakologistudier i andre organsystemer.

Reproduktionstoksicitet og amning

I et studie med embryotoksicitet hos kaniner blev der observeret et øget antal tab efter implantation og øget abortfrekvens efter gentagen administration af 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, svarende til 25,9 gange (baseret på kroppens overfladeareal) eller ca. 80 gange (baseret på kropsvægt) af den anbefalede dosis til mennesker.

Hos diegivende rotter blev under 0,5 % af den intravenøst administrerede dosis (0,1 mmol/kg) radioaktivt mærkede gadoxetat udskilt i brystmælk. Absorption efter oral administration var meget lav hos rotter med 0,4 %.

Data fra unge dyr

Toksicitetsstudier med enkelte og gentagne doser hos nyfødte og unge rotter afveg ikke kvalitativt fra studier observeret hos voksne rotter, men de unge dyr er mere følsomme.

Lokal tolerance

Der blev kun observeret lokale intolerancereaktioner efter intramuskulær administration af Gd-EOB-DTPA.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Caloxetattrinatrium

Saltsyre (til justering af pH)

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Trometamol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år (fyldt glas-injektionssprøjte).

3 år (fyldt plastik-injektionssprøjte).

Efter åbning: Dette produkt skal bruges straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glassprøjte eller plastiksprøjte.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Inspektion

Dette lægemiddel er en klar, farveløs til lysegul opløsning.Det skal kontrolleres visuelt inden brug.

Primovist PFS må ikke bruges i tilfælde af betydelig misfarvning, forekomst af partikler eller en defekt beholder.

Håndtering

Den fyldte injektionssprøjte skal tages ud af pakken og gøres klar til injektion umiddelbart før undersøgelsen.

Topkappen skal tages af den fyldte injektionssprøjte umiddelbart inden brug.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den aftagelige etiket på den fyldte injektionssprøjte skal sættes på patientjournalen for at sikre nøjagtig registrering af det anvendte kontrastmiddel med gadolinium. Dosis skal også registreres. Hvis der anvendes elektroniske patientjournaler, skal produktnavn, batchnummer og dosis registreres i patientjournalen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm A/S

 Energivej 15

 5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68105

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

17. februar 2025