

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Primovist 0,25 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadržava 0,25 mmol dinatrijevog gadoksetata (Gd-EOB-DTPA dinatrij), što odgovara 181,43 mg dinatrijevog gadoksetata.

1 napunjena štrcaljka s 5,0 ml sadržava 907 mg dinatrijevog gadoksetata,
1 napunjena štrcaljka sa 7,5 ml sadržava 1361 mg dinatrijevog gadoksetata,
1 napunjena štrcaljka s 10,0 ml sadržava 1814 mg dinatrijevog gadoksetata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 11,7 mg natrija/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki:
bistra, bezbojna do blijedožuta tekućina bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Primovist je indiciran za otkrivanje fokalnih lezija jetre i pruža informacije o tipu lezija pri snimanju u T1 tehnici magnetske rezonancije (MR).

Primovist se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti magnetskom rezonancijom (MR) bez primjene kontrasta i kad su potrebne snimke iz kasne faze.

Ovaj lijek je namijenjen za dijagnostičku uporabu samo putem intravenske primjene.

4.2 Doziranje i način primjene

Način primjene

Primovist je gotova vodena otopina koja se primjenjuje nerazrijeđena intravenskom injekcijom u bolusu brzinom oko 2 ml/s. Nakon primjene kontrastnog sredstva, intravenska kanila / put mora se isprati sterilnom fiziološkom otopinom (0,9%).

Za detaljne podatke o oslikavanju, vidjeti dio 5.1.

Za dodatne upute, vidjeti dio 6.6.

Doziranje

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati na temelju tjelesne težine bolesnika, te ona ne smije biti viša od preporučene doze po kilogramu tjelesne težine navedene u ovom dijelu.

Preporučena doza lijeka Primovist je sljedeća:

Odrasli

0,1 ml lijeka Primovist po kg tjelesne težine.

Ponovljena primjena

Nema dostupnih kliničkih podataka o ponovljenoj primjeni lijeka Primovist.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

Primjenu lijeka Primovist potrebno je izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($GF < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), te u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre osim ako podaci dobiveni ovom dijagnostičkom pretragom nisu neophodni za život i ne mogu se dobiti uporabom tehnike oslikavanja magnetskom rezonancijom bez pojačavanja kontrastom (vidjeti dio 4.4). Ako se primjena lijeka Primovist ne može izbjeći, doza ne smije premašiti 0,025 mmol/kg tjelesne težine. Tijekom pretrage ne smije se primijeniti više od jedne doze. S obzirom na nedostatak podataka o ponovljenoj primjeni, Primovist injekcije smiju se ponovno primijeniti tek nakon što je od prethodne injekcije prošlo najmanje 7 dana.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Primovist nisu utvrđeni u bolesnika mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Stariji bolesnici (u dobi od 65 i više godina)

Smatra se da prilagođavanje doze nije potrebno, ali je potrebna primjena opreza (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Moraju se primjenjivati uobičajene mjere opreza pri oslikavanju magnetskom rezonancijom, npr. isključenje postojanja električnog stimulatora srca (engl. *pacemaker*) i feromagnetskih implantata.

Dijagnostičke postupke koji uključuju primjenu kontrastnih sredstava mora provoditi liječnik koji je prošao stručnu obuku i temeljito poznaje postupak koji provodi.

Nakon injekcije, bolesnik mora biti pod nadzorom najmanje 30 minuta, jer se na temelju iskustva s kontrastnim sredstvima pokazalo da većina nuspojava nastupa upravo u tom razdoblju.

Oštećenje funkcije bubrega

Prije primjene lijeka Primovist preporučuje se napraviti probir bolesnika za renalnu disfunkciju provođenjem laboratorijskih testova.

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom nekih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem funkcije bubrega ($GF < 30 \text{ ml/min /1,73 m}^2$). Bolesnici koji se podvrgavaju transplantaciji jetre pod osobitim su rizikom s obzirom da je incidencija akutnog zatajenja bubrega u toj grupi bolesnika visoka. S obzirom da kod primjene lijeka Primovist postoji mogućnost nastanka NSF-a, potrebno je izbjegavati njegovu primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, te u bolesnika u perioperativnom razdoblju kod transplantacije jetre osim ako podaci dobiveni ovom dijagnostičkom pretragom nisu neophodni i ne mogu se dobiti uporabom tehnike oslikavanja magnetskom rezonancijom bez pojačavanja kontrastom.

Hemodijaliza ubrzo nakon primjene lijeka Primovist može biti korisna za uklanjanje lijeka Primovist iz organizma.

Nema dokaza koji bi potkrijepili primjenu hemodijalize u svrhu prevencije ili liječenja NSF-a u bolesnika koji već nisu na hemodijalizi.

Stariji bolesnici

S obzirom da kod starijih bolesnika klirens gadoksetata može biti smanjen, posebno je važno napraviti probir bolesnika u dobi od 65 godina i starijih za renalnu disfunkciju.

Bolesnici s kardiovaskularnom bolesti

Potreban je oprez prilikom primjene lijeka Primovist u bolesnika s teškim kardiovaskularnim bolestima, budući da su do sada dostupni samo ograničeni podaci.

Primovist se ne smije primjenjivati u bolesnika s nekorigiranom hipokalijemijom.

Primovist se mora primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika:

- koji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi imaju kongenitalni sindrom produljenog QT-intervalu;
- koji su imali aritmije kad su uzimali lijekove koji produžuju srčanu repolarizaciju;
- koji trenutno uzimaju lijek koji produžuje srčanu repolarizaciju, npr., antiaritmike klase III (npr. amiodaron, sotalol).

Primovist može uzrokovati prolazno produljenje QT- intervala u pojedinih bolesnika (vidjeti dio 5.3).

Preosjetljivost

Poznato je da se reakcije slične alergijama, uključujući šok, rijetko javljaju nakon primjene kontrastnog sredstva koje sadrži gadolinij u svrhu MR oslikavanja. Većina tih reakcija nastupa u unutar pola sata nakon primjene kontrastnog sredstva. Međutim, kao i s drugim kontrastnim sredstvima ove klase, u rijetkim slučajevima mogu se javiti i odgođene reakcije nakon više sati ili dana. Valja obavezno imati lijekove za liječenje reakcija preosjetljivosti i biti spreman primijeniti mjere hitne medicinske pomoći.

Rizik od nastanka reakcija preosjetljivosti veći je u sljedećim slučajevima:

- prethodna reakcija na kontrastno sredstvo
- bronhalna astma u povijesti bolesti
- alergijski poremećaji u povijesti bolesti

U bolesnika sklonim alergijama (posebno s prethodno navedenim stanjima u povijesti bolesti) odluku o primjeni lijeka Primovist potrebno je donijeti nakon pažljive ocjene omjera rizika i koristi.

Reakcije preosjetljivosti mogu biti jače u bolesnika koji uzimaju beta blokatore, osobito kad je prisutna i bronhalna astma. Valja uzeti u obzir da bolesnici koji uzimaju beta blokatore mogu biti refraktorni na standardnu terapiju reakcije preosjetljivosti beta agonistima.

U slučaju nastanka reakcije preosjetljivosti, primjena kontrastnog sredstva odmah se mora prekinuti.

Lokalne reakcije nepodnošljivosti

Intramuskularna primjena kontrastnog sredstva može prouzročiti lokalne reakcije nepodnošljivosti, uključujući fokalnu nekrozu, pa se stoga mora strogo izbjegavati (vidjeti dio 5.3).

Nakupljanje u tijelu

Nakon primjene dinatrijevog gadoksetata, gadolinij se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u tijelu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenju snimci mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke posljedice nisu poznate. Potrebno je procijeniti moguće dijagnostičke prednosti primjene dinatrijevog gadoksetata u bolesnika u kojih će biti potrebna ponovljena snimanja u odnosu na potencijal gadolinija da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 11,7 mg natrija po ml, što odgovara 0,585% % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu (4,1% (82 mg) na temelju količine koja se daje osobi od 70 kg). Doza je 0,1 ml/kg tjelesne težine.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da prijenos gadoksetata u jetru može biti posredovan membranskim proteinima za transport organskih aniona (OATP) ne može se isključiti da potentni OATP inhibitori mogu izazvati interakciju s lijekom smanjujući kontrastni učinak u jetri. Ipak, nisu podastri klinički podaci koji bi podržavali tu teoriju.

Ispitivanje interakcija kod zdravih dobrovoljaca pokazala su da istodobna primjena eritromicina ne utječe na djelotvornost i farmakokinetiku lijeka Primovist. Daljnja klinička ispitivanja interakcije s drugim lijekovima nisu provedena.

Interferencija zbog povišenih razina bilirubina i feritina

Povišene razine bilirubina i feritina mogu smanjiti kontrast u jetri izazvan lijekom Primovist (vidjeti dio 5.1).

Interferencija s dijagnostičkim pretragama

Određivanje serumskog željeza pomoću kompleksometrije (npr. kompleksometrijska metoda s ferocinom) može dati lažne rezultate do 24 sata nakon pregleda s lijekom Primovist, zbog toga što otopina kontrastnog sredstva sadrži slobodni kompleksirajući agens (ligand).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni gadoksetata u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri ponovnoj primjeni visokih doza (vidjeti dio 5.3). Primovist se ne smije primjenjivati u trudnica osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva primjenu gadoksetata.

Dojenje

Kontrastna sredstva koja sadrže gadolinij izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (vidjeti dio 5.3). Kod primjene kliničkih doza, ne očekuju se učinci na dojenče zbog malih količina izlučenih u mlijeko i slabe resorpcije iz crijeva. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja u razdoblju od 24 sata nakon primjene lijeka Primovist, moraju donijeti zajedno liječnik i dojilja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama nisu ukazala na oštećenje plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primovist nema utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Općeniti sigurnosni profil lijeka Primovist temelji se na podacima kod više od 1900 bolesnika iz kliničkih ispitivanja te iz praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište.

Najčešće uočene nuspojave ($\geq 0,5\%$) u bolesnika koji su primili Primovist su mučnina, glavobolja, osjećaj vrućine, povišen krvni tlak, bol u leđima te omaglica.

Najozbiljnija nuspojava u bolesnika koji su primili Primovist je anafilaktoidni šok.

Rijetko su bile uočene odgođene alergoidne reakcije (nakon nekoliko sati do nekoliko dana).

Većina nuspojava bila je prolazna i blage do umjerene jačine.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka Primovist prikazane su u donjoj tablici. Klasificirane su po organskim sustavima (MedDRA verzija 12.1). Najprikladniji MedDRA termin upotrijebljen je da bi se opisala određena reakcija i njezini sinonimi i povezana stanja.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja klasificirane su prema učestalosti. Skupine učestalosti određene su prema sljedećoj konvenciji: često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$. Nuspojave zabilježene samo u razdoblju praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište i za koje učestalost nije mogla biti procijenjena, navedeni su pod „nepoznato“.

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika koji su primili Primovist

Organski sustav (MedDRA)	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost/ anafilaktoidna reakcija (npr. šok*, hipotenzija, faringolaringealni edem, urtikarija, edem lica, rinitis, konjuktivitis, bolovi u abdomenu, hipoestezija, kihanje, kašalj, bljedilo)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrtoglavica Omaglica Disgeuzija Parestezije Parosmija	Tremor Akatizija	Nemir
Srčani poremećaji			Blok grane Palpitacije	Tahikardija
Krvožilni poremećaji		Povišen arterijski tlak Crvenilo uz osjećaj vrućine		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		Dišni poremećaji (dispneja*, respiratorni distres)		
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Povraćanje Suha usta	Nelagoda u ustima Pojačano izlučivanje sline	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Pruritus**	Makulopapularni osip Hiperhidroza	
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol u prsištu Reakcije na mjestu primjene injekcije (različitog tipa)*** Osjećaj vrućine Zimica Umor Neuobičajeno osjećanje	Nelagoda Opće loše stanje	

* Bilo je izviješteno o po život opasnim i / ili smrtnim slučajevima. Te prijave potječu iz iskustva nakon stavljanja lijeka na tržište.

****Pruritus (generalizirani pruritus, pruritus oka)**

*****Reakcije na mjestu primjene injekcije (različitog tipa) uključuju sljedeće: ekstravazacija na mjestu primjene injekcije, pečenje na mjestu primjene injekcije, hladnoća na mjestu primjene injekcije, iritacija na mjestu primjene injekcije, bol na mjestu primjene injekcije**

Opis izabраниh nuspojava

U kliničkim su ispitivanjima opisane laboratorijske promjene kao što su povišene vrijednosti serumskog željeza, povišene vrijednosti bilirubina, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, snižene vrijednosti hemoglobina, povišene vrijednosti amilaze, leukociturija, hiperglikemija, povišene vrijednosti albumina u mokraći, hiponatrijemija, povišene vrijednosti anorganskih fosfata, snižene vrijednosti serumskih proteina, leukocitoza, hipokalijemija i povišene vrijednosti LDH. Redovito praćenje EKG-om tijekom kliničkih ispitivanja u nekih je bolesnika pokazalo prolazno produženje QT- intervala bez povezanosti s ikakvih štetnim kliničkim događajima.

Slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) zabilježeni se kod primjene drugih kontrastnih sredstva koja sadrže gadolinij (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Nije prijavljen niti jedan slučaj preoziranja, pa se simptomi preoziranja ne mogu opisati. Pojedinačne doze lijeka Primovist do 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) tjelesne težine dobro su se podnosile.

Doza od 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) tjelesne težine ispitivana je tijekom kliničkih ispitivanja u malog broja bolesnika. U tih su bolesnika štetni događaji su bili učestaliji, ali nije bilo novih nuspojava.

U slučaju nehotične primjene pretjerano visoke doze, bolesnik mora biti pod strogim nadzorom, uključujući nadzor srčane funkcije. U ovom je slučaju moguće produljenje QT- intervala (vidjeti dio 5.3).

Primovist se može ukloniti iz organizma hemodijalizom. Ipak, ne postoje dokazi da je hemodijaliza prikladna za prevenciju nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: paramagnetsko kontrastno sredstvo, ATK oznaka: V08 C A10

Mehanizam djelovanja

Primovist je paramagnetsko kontrastno sredstvo za oslikavanje magnetskom rezonancijom.

Učinak pojačanja kontrasta nastaje zbog gadoksetata (Gd-EOB-DPTA), ionskog kompleksa koji se sastoji od gadolinija (III) i liganda etoksibenzil-dietilentriamina-pentaacetične kiseline (EOB-

DTPA). Pri snimanju protonskom magnetskom rezonancijom u T1 tehnici, gdje se koriste sekvence, gadolinijev ion inducira skraćivanje vremena relaksacije spina u rešetku pobuđene jezgre atoma, čime se pojačava intenzitet signala, a time i kontrast između određenih tkiva na slici.

Farmakodinamički učinci

Dinatrijev gadoksetat dovodi do izrazitog skraćivanja vremena relaksacije čak i kod niskih koncentracija. Kod pH 7, jakosti magnetskog polja od 0,47 T i 40°C, vrijeme relaksacije (r1) – određeno iz utjecaja na vrijeme relaksacije spina protona u plazmi u rešetku – iznosi oko 8,18 l/mmol/sek, a vrijeme relaksacije (r2) – određeno iz utjecaja na vrijeme relaksacije spina protona u plazmi u spin – iznosi oko 8,56 l/mmol/sek. Vrijeme relaksacije pokazuje laganu obrnutu ovisnost o jakosti magnetskog polja.

EOB-DTPA oblikuje stabilni kompleks s paramagnetskim ionom gadolinija, koji je termodinamički izuzetno stabilan ($\log K_{GdI} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA hidrofilni je spoj izrazito topiv u vodi, s koeficijentom razdiobe između n-butanola i pufera kod pH 7,6 od oko 0,011. Zbog svoje lipofilne etoksibenzilne skupine dinatrijev gadoksetat pokazuje bifazni način djelovanja: prvo, distribuciju u ekstracelularni prostor nakon bolusne injekcije i nakon toga selektivno preuzimanje od strane hepatocita. Vrijeme relaksacije r1 u jetrenom tkivu iznosi 16,6 l/mmol/sek (pri 0,47 T) što rezultira u pojačanom signalu jetrenog tkiva. Na kraju, dinatrijev gadoksetat izlučuje se u žuč.

Primovist se neće nakupljati u lezijama bez ili s minimalnom funkcijom hepatocita (ciste, metastaze, većina hepatocelularnih karcinoma). Dobro diferencirani hepatocelularni karcinom može sadržavati funkcionalne hepatocite i stoga pokazati nešto jači signal u fazi hepatocitnog oslikavanja, no potrebne su dodatne kliničke informacije da bi se potvrdila točnost dijagnoze.

Tvar ne prikazuje nikakvu značajnu inhibitornu interakciju s enzimima pri klinički relevantnim koncentracijama.

Oslikavanje

Nakon primjene lijeka Primovist u bolusu, dinamičko oslikavanje u arterijskoj fazi, portalnoj fazi i fazi ravnoteže iskorištava različite vremenske obrasce pojačanja signala u različitim lezijama jetre, na temelju čega nastaje radiološki opis lezije.

Pojačanje signala jetrenog parenhima tijekom hepatocitne faze pomaže u identifikaciji broja, segmentalne raspodjele, vizualnog prikaza i ograničenosti jetrenih lezija, te tako poboljšava njihovo otkrivanje. Diferencijalni obrazac jačanja i slabljenja signala iz jetrenih lezija pridonosi informacijama iz dinamičke faze.

U odgođenoj (hepatocitnoj) fazi 20 minuta nakon injekcije razdoblje za oslikavanje traje najmanje 120 minuta. Rezultati kliničkih ispitivanja dijagnostičke i tehničke djelotvornosti pokazali su da je poboljšanje 20 minuta nakon primjene kontrasta minimalno u odnosu na ono 10 minuta nakon primjene kontrasta.

Vremensko razdoblje za oslikavanje skraćeno je na 60 minuta u bolesnika koji trebaju hemodijalizu i u bolesnika s povišenim vrijednostima bilirubina (>3 mg/dl).

Izlučivanjem lijeka Primovist iz jetre pojačavaju se signali iz žučnog trakta.

Fizikalno-kemijska svojstva gotove otopine Primovist su sljedeća:

Osmolalnost pri 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viskoznost pri 37°C (mPa s)	1,19
Gustoća pri 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Pedijatrijska populacija

Provedeno je opservacijsko ispitivanje u 52 pedijatrijska bolesnika (u dobi > 2 mjeseca i < 18 godina). Bolesnici su upućeni na prikaz jetre magnetskom rezonancijom pojačane kontrastom Primovist kako bi se procijenile suspektne ili već poznate fokalne lezije jetre.

Dodatne dijagnostičke informacije su dobivene kada su prikazi dobiveni kombiniranom magnetskom rezonancijom jetre, sa pojačavanjem kontrastom i bez njega, uspoređeni s prikazima dobivenim samo magnetskom rezonancijom bez pojačavanja kontrastom. Prijavljeni su ozbiljni štetni događaji, međutim niti jedan od strane ispitivača nije ocijenjen kao povezan s lijekom Primovist. Zbog retrospektivne prirode i male veličine uzorka ovog ispitivanja, ne može se donijeti konačan zaključak vezano uz djelotvornost i sigurnost u ovoj populaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Nakon intravenske primjene, promjena koncentracije Gd-EOB-DTPA tijekom vremena pokazuje karakterističan bieksponencijalni pad.

Gd-EOB-DTPA se distribuira u izvanstaničnom prostoru (volumen distribucije u ravnotežnom stanju oko 0,21 l/kg).

Gd-EOB-DTPA izaziva samo manji postotak vezanja proteina (manje od 10%).

Gd-EOB-DTPA kroz placentalnu barijeru difundira samo u manjem opsegu.

Dinatrijev gadoksetat je linearno gadolinijsko kontrastno sredstvo. Ispitivanja su pokazala da se nakon izlaganja gadolinijskom kontrastnom sredstvu, gadolinij zadržava u tijelu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primjene linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava, to može uzrokovati pojačanja intenziteta signala ovisno o dozi na T1-mjerenim snimkama mozga, osobito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje intenziteta signala i neklinički podaci pokazuju da se gadolinij oslobađa iz linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava.

Biotransformacija

Dinatrijev gadoksetat se ne metabolizira.

Eliminacija

Gd-EOB-DTPA jednako se eliminira putem bubrega kao i putem jetre i žuči. Poluvrijeme Gd-EOB-DTPA iznosi oko 1 sat. Farmakokinetika Gd-EOB-DTPA pokazuje linearnu ovisnost o dozi do visine doze od 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg).

Zabilježen je ukupni klirens iz seruma (Cl_{tot}) od oko 250 ml/min, dok bubrežni klirens (Cl_r) iznosi oko 120 ml/min.

Osobine u posebnim populacijama bolesnika

Stariji bolesnici (u dobi od 65 i više godina)

U skladu s fiziološkim promjenama u funkciji bubrega s dobi, plazmatski klirens dinatrijevog gadoksetata bio je smanjen s 210 ml/min u bolesnika koji nisu u skupini starijih bolesnika, na 163 ml/min kod starijih bolesnika u dobi od 65 i više godina. Terminalno poluvrijeme i sistemska izloženost bili su viši kod starijih (2,3 h, odnosno 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ naspram 1,6 h i 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Izlučivanje putem bubrega bilo je završeno nakon 24 h kod svih osoba bez razlike između starijih i ostalih zdravih ispitanika.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre

U usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom, u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre opaženo je blago do umjereno povećanje koncentracije u plazmi, produženje poluvremena i povećano izlučivanje putem mokraće, kao i smanjeno izlučivanje putem jetre i žuči. Međutim, nisu opažene klinički relevantne razlike u jačini signala iz jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, osobito u onih s abnormalno visokim serumskim bilirubinom (>3 mg/dl), AUC je bio povećan na 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ u usporedbi sa 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ u kontrolnoj grupi. Poluvrijeme eliminacije povećano je na 2,6 h u usporedbi s 1,8 h u kontrolnoj grupi. Izlučivanje putem hepatobilijarnog sustava bitno se smanjilo na 5,7% primijenjene doze te je smanjeno pojačanje signala u jetri u tih bolesnika.

U bolesnika u završnom stadiju zatajenja bubrega AUC je povećan šest puta na oko 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, a terminalno poluvrijeme je produljeno na oko 20 h. Hemodijaliza je povećala klirens dinatrijevog gadoksetata (vidjeti dio 4.4). Tijekom prosječne hemodijalize u trajanju od oko 3 sata ukloni se oko 30% doze dinatrijevog gadoksetata počevši 1 sat nakon injekcije. Dodatno klirensu hemodijalizom, značajna frakcija primijenjene doze gadoksetata izlučuje se putem žuči i ovih bolesnika kao što je prikazano srednjom vrijednosti nađenoj u fecesu od oko 50% unutar 4 dana (raspon 24,6 do 74,0%, n=6 bolesnika).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci iz konvencionalnih ispitivanja akutne i subkronične toksičnosti, genotoksičnosti i potencijala za senzitivizaciju kontaktom, pokazuju da u ljudi ne postoji neki osobit rizik od takvih učinaka.

Kardijalna sigurnost

U pasa koji su pri svijesti, telemetrijski je izmjereno malo i prolazno produženje QT- intervala pri najvišoj ispitanoj dozi od 0,5 mmol/kg, što je doza 20 puta veća od one koja se primjenjuje u ljudi. Pri visokim koncentracijama, Gd-EOB-DTPA blokirala je HERG kanal i produžila trajanje akcijskog potencijala u izoliranim papilarnim mišićima zamorca. To ukazuje na mogućnost da Primovist može izazvati produženje QT- intervala u slučaju predoziranja.

U farmakološkim ispitivanjima sigurnosti primjene nisu opaženi neki drugi nalazi u ostalim organskim sustavima.

Reprodukcijaska toksičnost i laktacija

U ispitivanju embriotoksičnosti na kunićima opazio se povećan gubitak zametaka nakon implantacije, kao i povećana stopa pobačaja nakon ponovljene primjene 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, što je oko 25,9 puta (izračunato na temelju površine tijela) ili približno 80 puta (izračunato na temelju tjelesne težine) veća doza od one koja se preporučuje u ljudi. Kod štakorica u laktaciji, manje od 0,5% intravenski primijenjene doze (0,1 mmol/kg) od radioaktivnog označenog gadoksetata izlučilo se u majčino mlijeko. Apsorpcija nakon oralne primjene bila je vrlo niska u štakora s 0.4%.

Podaci na mladim životinjama

Ispitivanja toksičnosti jednokratne i višekratnih doza u tek okoćenih i mladih štakora nije se kvalitativno razlikovao od ispitivanja u odraslih štakora, premda su mladi štakori osjetljiviji.

Lokalna podnošljivost

Lokalne reakcije nepodnošenja zabilježene su samo nakon intramuskularne primjene Gd-EOB-DTPA.

Karcinogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

trinatrijev kaloksetat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
trometamol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Budući da nisu provedena ispitivanja kompatibilnosti, ovo se kontrastno sredstvo ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

5 godina (staklena napunjena štrcaljka)
3 godine (plastična napunjena štrcaljka)

Kontrastno sredstvo se mora upotrijebiti odmah po otvaranju.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka: napunjenu štrcaljku od 10 ml čine trup štrcaljke od bezbojnog silikoniziranog stakla Ph.Eur. tip I, čep klipa od silikoniziranog klorobutil elastomera, gumeni zatvarač vrha od klorobutil elastomera, „Luer Lock“ adapter od polisulfona i zaštitna kapica od polipropilena.

Plastična štrcaljka: napunjenu štrcaljku od 10 ml čine plastični trup štrcaljke od bezbojnog cikloolefinskog polimera sa zatvaračem na vrhu od termoplastičnog elastomera, zatvoren s klipom od silikoniziranog bromobutila.

Veličine pakiranja:

1, 5 i 10 x 5 ml (u napunjenoj štrcaljki od 10 ml)
1, 5 i 10 x 7,5 ml (u napunjenoj štrcaljki od 10 ml) (samo staklena)
1, 5 i 10 x 10 ml (u napunjenoj štrcaljki od 10 ml)
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vizualni pregled

Primovist je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Izgled otopine valja vizualno pregledati prije uporabe.

Primovist se ne smije koristiti u slučaju jake promjene boje, pojave čestica u otopini ili oštećenja spremnika.

Rukovanje

Napunjena štrcaljka mora se izvaditi iz pakovanja i pripremiti za injekciju neposredno prije pregleda.

Zatvarač vrha se mora ukloniti s napunjene štrcaljke neposredno prije uporabe.

Uklanjanje

Kontrastno sredstvo koje nije upotrijebljeno valja ukloniti sukladno lokalnim propisima.

Naljepnica s injekcije mora se odlijepiti te pričvrstiti u karton bolesnika da bi se moglo točno pratiti koje je kontrastno sredstvo koje sadrži gadolinij primijenjeno. Također treba zabilježiti i primijenjenu dozu. Ako se koriste elektronički kartoni bolesnika, u karton bolesnika se mora upisati naziv lijeka, broj serije i doza.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-392143167

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22.07.2014.

Datum posljednje obnove: 07.09.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad, 2019.