

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Primovist 0,25 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml vsebuje 0,25 mmol dinatrijevega gadoksetata (dinatrijev Gd-EOB-DTPA), kar ustreza 181,43 mg dinatrijevega gadoksetata.

Ena napolnjena injekcijska brizga s 5 ml vsebuje 907 mg dinatrijevega gadoksetata.

Ena napolnjena injekcijska brizga s 7,5 ml vsebuje 1361 mg dinatrijevega gadoksetata.

Ena napolnjena injekcijska brizga z 10 ml vsebuje 1814 mg dinatrijevega gadoksetata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 11,7 mg natrija/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
bistra, brezbarvna do bledorumena tekočina brez vidnih delcev

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo Primovist je indicirano za zaznavanje žariščnih lezij v jetrih in daje podatke o značilnostih lezij pri s T1-obteženem magnetnoresonančnem slikanju (MRS).

Kontrastno sredstvo Primovist se sme uporabljati le, ko so diagnostični podatki ključni in jih ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva in ko je potrebno slikanje z zakasnitvijo.

Kontrastno sredstvo je samo za intravensko uporabo za diagnostične namene.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Kontrastno sredstvo Primovist je za uporabo pripravljena vodna raztopina. Nerazredčeno kontrastno sredstvo je treba aplicirati intravensko v bolusu s hitrostjo približno 2 ml/s. Po injiciranju kontrastnega sredstva je treba intravensko kanilo/cevke izprati s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida.

Za podrobnejše informacije o slikanju glejte poglavje 5.1.

Za nadaljnja navodila glejte poglavje 6.6.

Odmerjanje

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno povečanje kontrasta za diagnostične namene. Odmerek se izračuna na podlagi telesne mase bolnika in ne sme preseči priporočenega odmerka na kilogram telesne mase, kar je podrobneje opisano v tem poglavju.

Priporočeni odmerek kontrastnega sredstva Primovist je:

Odrasli

0,1 ml raztopine kontrastnega sredstva Primovist na kg telesne mase

Večkratna uporaba

Na voljo ni kliničnih podatkov o večkratni uporabi kontrastnega sredstva Primovist.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Kontrastnega sredstva Primovist se ne sme uporabiti pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter, razen če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4). Če se uporabi kontrastnega sredstva Primovist ni mogoče izogniti, odmerek ne sme preseči $0,025 \text{ mmol/kg}$ telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi, se odmerjanja kontrastnega sredstva Primovist ne sme ponavljati, razen če je posledek med odmerkoma vsaj 7 dni.

Bolniki z okvaro jeter

Prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kontrastnega sredstva Primovist pri otrocih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatki, ki so na voljo, so navedeni v poglavju 5.1.

Starejši (stari 65 let ali več)

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Upoštevati je treba običajne previdnostne ukrepe pri magnetnoresonančnem slikanju, npr. izločitev bolnikov s srčnimi spodbujevalniki in feromagnetnimi vsadki.

Diagnostični postopki, ki vključujejo uporabo kontrastnih sredstev, morajo potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima zahtevane izkušnje in temeljito znanje o predvidenih postopkih.

Po injiciranju mora bolnik ostati na opazovanju vsaj 30 minut, ker so izkušnje z uporabo kontrastnega sredstva pokazale, da se v tem času pojavi večina neželenih učinkov.

Okvara ledvic

Pred uporabo kontrastnega sredstva Primovist je priporočljivo pri vseh bolnikih preveriti delovanje ledvic z laboratorijskimi preiskavami.

Pri bolnikih z akutno ali hudo kronično okvaro delovanja ledvic ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so poročali o nefrogeni sistemski fibrozi (NSF), povezani z uporabo nekaterih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij. Bolniki, ki imajo presajena jetra, so še posebej izpostavljeni tveganju, saj je pojavnost akutne ledvične odpovedi v tej skupini velika. Ker obstaja možnost pojava NSF zaradi kontrastnega sredstva Primovist, se je njegovi uporabi pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter treba izogibati, razen če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

Hemodializa neposredno po uporabi kontrastnega sredstva Primovist je morda koristna za odstranjevanje kontrastnega sredstva Primovist iz telesa. Ni dokazov, ki bi podprli uvedbo hemodialize za preprečevanje ali zdravljenje NSF pri bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo.

Starejši

Ker je lahko pri starejših bolnikih ledvični očistek gadoksetata zmanjšan, je še posebej pomembno, da se pri bolnikih, starejših od 65 let, preveri delovanje ledvic.

Bolniki s srčnožilnimi boleznimi

Ker je na voljo malo podatkov, je pri bolnikih s hudimi srčnožilnimi težavami potrebna posebna previdnost pri uporabi kontrastnega sredstva Primovist.

Kontrastnega sredstva Primovist se ne sme uporabljati pri bolnikih z nekorigirano hipokaliemijo.

Kontrastno sredstvo Primovist je treba posebno previdno uporabljati pri bolnikih:

- z znanim sindromom prirojenega dolgega intervala QT ali družinsko anamnezo sindroma prirojenega dolgega intervala QT,
- z aritmijami, ki so se v preteklosti pojavile po jemanju zdravil, ki podaljšajo repolarizacijo srca,
- ki trenutno jemljejo zdravilo, za katero je znano, da podaljšuje repolarizacijo srca, npr. antiaritmik III. skupine (npr. amiodaron, sotalol).

Kontrastno sredstvo Primovist lahko povzroči prehodno podaljšanje intervala QT pri posameznih bolnikih (glejte poglavje 5.3).

Preobčutljivost

Alergijske reakcije, vključno s šokom, so po uporabi kontrastnih sredstev za MRS, ki vsebujejo gadolinij, redke. Večina teh reakcij se pojavi v pol ure po injiciranju kontrastnega sredstva. Kot pri vseh kontrastnih sredstvih tega razreda se lahko v redkih primerih po več urah ali več dneh pojavijo zapoznele reakcije. Potrebna so zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij ter pripravljenost osebja in opreme za izvedbo nujnih ukrepov.

Tveganje za preobčutljivostne reakcije je večje pri bolnikih, ki:

- so že imeli reakcije na kontrastna sredstva,
- imajo v anamnezi bronhialno astmo,
- imajo v anamnezi alergije.

Pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijam (predvsem pri bolnikih z anamnezo zgoraj opisanih stanj), je pred uporabo kontrastnega sredstva Primovist potrebno skrbno pretehtati razmerje tveganja in koristi.

Preobčutljivostne reakcije so lahko močnejše pri bolnikih, ki jemljejo antagonist beta adrenergičnih receptorjev, še posebej pri bronhialni astmi. Treba je upoštevati, da se lahko bolniki, ki jemljejo antagonist beta adrenergičnih receptorjev, na običajno zdravljenje preobčutljivostnih reakcij z agonisti beta adrenergičnih receptorjev ne odzovejo.

Če se pojavijo preobčutljivostne reakcije, je treba injiciranje kontrastnega sredstva takoj prekiniti.

Lokalna preobčutljivost

Intramuskularno injiciranje lahko povzroči lokalne preobčutljivostne reakcije, tudi fokalno nekrozo, zato je strogo prepovedano (glejte poglavje 5.3).

Kopičenje v telesu

Po uporabi dinatrijevega gadoksetata se lahko gadolinij zadržuje v možganih in drugih telesnih tkivih (kosti, jetra, ledvice, koža) in lahko povzroči od odmerka odvisno povečanje s T1 obteženo jakost signala v možganih, zlasti v dentatnem jedru, globusu pallidusu in talamusu. Vpliv na klinično sliko ni znan. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno ponovno slikanje, je treba pretehtati možne diagnostične prednosti uporabe dinatrijevega gadoksetata glede na možno nalaganje gadolinija v možganih in drugih tkivih.

Pomožne snovi

To kontrastno sredstvo vsebuje 11,7 mg natrija na ml, kar je enako 0,585 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g (4,1 % (82 mg) na podlagi količine, ki se daje osebi, ki tehta 70 kg). Odmerek je 0,1 ml/kg telesne mase.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker prenos gadoksetata do jeter morda poteka s pomočjo OATP prenašalcev, ne moremo izključiti, da lahko močni zaviralci OATP povzročijo interakcije, ki zmanjšajo kontrastni učinek v jetrih. Kliničnih podatkov, ki bi podprli to teorijo, ni na voljo.

Izsledki študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri zdravih prostovoljcih so pokazali, da sočasna uporaba eritromicina ni vplivala na učinkovitost in farmakokinetiko kontrastnega sredstva Primovist. Nadaljnjih kliničnih študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso izvedli.

Vpliv povečanih vrednosti bilirubina ali feritina pri bolnikih

Povečana vrednost bilirubina ali feritina lahko zmanjša kontrastni učinek kontrastnega sredstva Primovist v jetrih (glejte poglavje 5.1).

Vpliv na diagnostične preiskave

Pri določanju serumskega železa z uporabo kompleksometričnih metod (npr. metoda kompleksacije ferocina) lahko proste kompleksirajoče spojine v raztopini kontrastnega sredstva, povzročijo, da so vrednosti do 24 ur po preiskavi s kontrastnim sredstvom Primovist, napačne.

4.6 Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Podatkov o uporabi gadoksetata pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja pri večkratnih velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Kontrastnega sredstva Primovist se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je zaradi kliničnega stanja nosečnice uporaba gadoksetata potrebna.

Dojenje

Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, se izločajo v materino mleko v zelo majhnih količinah (glejte poglavje 5.3). V kliničnih odmerkih se ne pričakuje učinkov na dojenčka zaradi majhne količine, ki se izloči v mleku ter majhne absorpcije iz prebavil. Zdravnik in mati, ki doji, se odločita o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja za 24 ur po uporabi kontrastnega sredstva Primovist.

Plodnost

Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kontrastno sredstvo Primovist nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek podatkov o varnosti zdravila

Varnostni profil kontrastnega sredstva Primovist temelji na podatkih pridobljenih pri 1900 bolnikih v kliničnih preskušanjih in podatkih iz obdobja trženja.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 0,5\%$), ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Primovist, so navzea, glavobol, občutek vročine, zvišan krvni tlak, bolečina v hrbtu in omotica.

Najbolj resen neželeni učinek pri bolnikih, ki prejmejo kontrastno sredstvo Primovist, je anafilaktoidni šok.

Redko so opazili zapoznele alergiji podobne reakcije (več ur do več dni kasneje).

Neželeni učinki so bili večinoma prehodni in blagi do srednje hudi.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Primovist so navedeni v spodnji preglednici. Razvrščeni so glede na organske sisteme (klasifikacija MedDRA verzija 12.1). Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so opredeljeni glede na pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$.

Neželeni učinki, o katerih so poročali samo v obdobju trženja in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov so navedeni kot 'neznana'.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo Primovist

Organski sistem (MedDra)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivost/ anafilaktoidne reakcije (npr. šok*, hipotenzija, faringolaringealni edem, urtikarija, oteklost obraza, rinitis, konjunktivitis, bolečine v trebuhu, hipestezije, kihanje, kašelj, bledica)
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavinica, omotica, dizgevizija, parestezija,	tremor, akatizija	nemir

Organski sistem (MedDra)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
		parozmija		
Srčne bolezni			kračni blok, palpitanija	tahikardija
Žilne bolezni		zvišan krvni tlak, pordelost		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		motnje dihanja (dispneja*, dihalna stiska)		
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, suha usta	neprijeten občutek v ustih, čezmerno slinjenje	
Bolezni kože in podkožja		osip, pruritus**	makulopapulozni izpuščaji, hiperhidroza	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečine v prsnem košu, reakcije na mestu injiciranja (različne reakcije)***, občutek vročine, mrzlica, izčrpanost, neobičajno počutje	nelagodje, slabo počutje	

* Poročali so o življenjsko ogrožajočih in/ali smrtnih primerih. Ta poročila so iz obdobja trženja.

** srbenje (srbenje po celem telesu, srbenje oči)

*** reakcije na mestu injiciranja (različne reakcije) vključujejo naslednje: ekstrapazacija na mestu injiciranja, pekoč občutek na mestu injiciranja, hlad na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, bolečine na mestu injiciranja

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih so bile opisane spremembe laboratorijskih vrednosti, kot so povečane vrednosti železa v serumu, povečane vrednosti bilirubina, povečane vrednosti jetrnih transaminaz, zmanjšane vrednosti hemoglobina, povečane vrednosti amilaze, levkociti v seču, hiperglikemija, povečane vrednosti albumina v seču, hiponatriemija, povečane vrednosti anorganskega fosfata, zmanjšane vrednosti serumskih proteinov, levkocitoza, hipokaliemija, povečane vrednosti LDH. V kliničnih študijah je potekal redni nadzor z EKG in pri nekaterih bolnikih so zabeležili prehodno podaljšanje intervala QT brez drugih spremljajočih neželenih učinkov.

Po uporabi drugih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij, so poročali o primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o prevelikem odmerjanju ni bilo, zato simptomov ni mogoče opisati.

Enkratni odmerek kontrastnega sredstva Primovist v odmerku 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) telesne mase so bolniki dobro prenašali.

V kliničnih preskušanjih so pri omejenem številu bolnikov preskušali odmerek 2 ml/kg (0,5 mmol/kg) telesne mase. Pri teh bolnikih so bili neželeni učinki pogostejši, novih neželenih učinkov pa niso odkrili.

V primeru nenamerne prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno opazovati in spremljati delovanje srca. V tem primeru je možno podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 5.3).

Kontrastno sredstvo Primovist se lahko odstrani s hemodializo. Vendar ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paramagnetna kontrastna sredstva, oznaka ATC: V08CA10

Mehanizem delovanja

Kontrastno sredstvo Primovist je paramagnetno kontrastno sredstvo, ki se uporablja pri magnetnoresonančnem slikanju.

Povečanje kontrasta omogoča stabilni gadoksetat (Gd-EOB-DTPA), ionski kompleks sestavljen iz gadolinija (III) in liganda etoksibenzil-dietilentriamin-pentaacetne kisline (EOB-DTPA). Kadar se pri T1-obteženem slikanju sekvenc uporablja protonsko magnetnoresonančno slikanje, ion gadolinija skrajša spinsko-mrežni relaksacijski čas vzbujenih atomskih jeder, pri čemer se jakost signalov poveča in posledično se poveča tudi kontrast nekaterih tkiv na sliki.

Farmakodinamični učinki

Dinatrijev gadoksetat značilno skrajša relaksacijski čas celo pri majhnih koncentracijah. Pri pH 7, jakosti magnetnega polja 0,47 T in 40°C je relaksivnost (r_1) - ugotovljena glede na spinsko-mrežni relaksacijski čas (T_1) protonov v plazmi - približno 8,18 l/mmol/s in relaksivnost (r_2) - ugotovljena glede na spinsko-spinski relaksacijski čas (T_2) - približno 8,56 l/mmol/s. Pri 1,5 T in 37 °C je odgovarjajoča relaksivnost v plazmi $r_1 = 6,9$ l/mmol/s in $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaksivnost kaže rahlo inverzno odvisnost od jakosti magnetnega polja.

EOB-DTPA tvori stabilen kompleks s paramagnetnim ionom gadolinija, ki je zelo termodinamsko stabilen ($\log K_{Gd} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA je v vodi dobro topna hidrofilna spojina s porazdelitvenim koeficientom med n-butanolom in pufrom pri pH 7,6 približno 0,011. Zaradi lipofilnega etoksibenzilnega dela dinatrijev gadoksetat kaže bifazno delovanje: najprej distribucijo v zunajcelični prostor po bolusni injekciji in nato selektivno prehajanje v jetrne celice. Relaksivnost r_1 v jetrnem

tkivu je 16,6 l/mmol/s (pri 0,47 T) kar poveča jakost signala v jetrnem tkivu. Posledično se dinatrijev gadoksetat izloča z žolčem.

Pri popolni ali delni okvari hepatocitov (ciste, zasevki, večina hepatocelularnih karcinomov) ne pride do akumulacije kontrastnega sredstva Primovist. Dobro diferencirani hepatocelularni karcinom lahko vsebuje delujoče hepatocite in lahko pri slikanju hepatocitov pokaže rahlo povečanje kontrasta, zato so za pravilno diagnozo potrebni dodatni klinični podatki.

Učinkovina v klinično pomembnih koncentracijah ne kaže nobenega pomembnega inhibitornega delovanja na encime.

Slikanje

Po uporabi kontrastnega sredstva Primovist v bolusu se pri različnih okvarah jeter kot osnova za radiološko opredelitev okvare pri dinamičnem slikanju med arterijsko, portalno-vensko in ravnotežno fazo uporablja različen časovni potek povečanja jakosti signala s kontrastnim sredstvom.

Povečanje jakosti signala v jetrnem parenhimu s kontrastnim sredstvom med jetrno specifično fazo pomaga pri ugotavljanju števila, segmentne porazdelitve, vizualizacije in omejitve jetrnih okvar, kar omogoča učinkovitejše odkrivanje okvar. Različno povečanje signala v jetrnem parenhimu s kontrastnim sredstvom oziroma izplavljanje kontrastnega sredstva dopolnjuje podatke o okvarah jeter, pridobljene pri dinamičnem slikanju.

Zapoznena (jetrno specifična) faza se lahko oceni 20 minut po injiciranju, in sicer z metodo slikanja, ki traja najmanj 120 minut. V kliničnih študijah sta bili diagnostična in tehnična učinkovitost 20 minut po injiciranju neznatno boljši kot 10 minut po injiciranju.

Pri bolnikih, pri katerih je potrebna hemodializa, in pri bolnikih s povečano vrednostjo bilirubina (> 3 mg/dl), je treba čas slikanja skrajšati na 60 minut.

Zaradi izločanja kontrastnega sredstva Primovist skozi jetra se dobro prikaže struktura žolčevodov.

Fizikalno-kemične lastnosti raztopine kontrastnega sredstva Primovist, pripravljene za uporabo, so naslednje:

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

Pediatrična populacija

V opazovalno študijo je bilo vključenih 52 pediatričnih bolnikov starih več kot 2 meseca in mlajših od 18 let. Bolniki so bili napoteni na slikanje jeter z magnetno resonanco (MRI), z uporabo kontrastnega sredstva Primovist, za oceno žariščnih sprememb na jetrih, ki so bile znane ali je obstajal sum nanje. S primerjanjem slik kombiniranega magnetnoresonančnega slikanja jeter z in brez uporabe kontrastnega sredstva in magnetnoresonančnega slikanja jeter brez uporabe kontrastnega sredstva, so pridobili dodatne diagnostične podatke. Poročali so o resnih neželenih učinkih, vendar po mnenju preiskovalcev nobeden izmed njih ni bil povezan z uporabo kontrastnega sredstva Primovist. Ker je bil vzorec v tej retrospektivni študiji majhen, dokončni sklep o učinkovitosti in varnosti uporabe kontrastnega sredstva pri tej populaciji ni mogoč.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Po intravenski uporabi se koncentracija Gd-EOB-DTPA bi-eksponentno zmanjšuje s časom. Gd-EOB-DTPA se porazdeli v zunajceličnem prostoru (volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 0,21 l/kg).

Snov se minimalno veže na beljakovine (manj kot 10 %).
Le majhen del spojine prehaja skozi placento.

Dinatrijev gadoksetat je linearno kontrastno sredstvo, ki vsebuje gadolinij (GdCA). Študije so pokazale, da se po izpostavljenosti GdCA gadolinij zadržuje v telesu. To vključuje zadrževanje v možganih in drugih tkivih in organih. Z linearnimi GdCA lahko to povzroči od odmerka odvisno povečanje s T1 obteženo jakost signala v možganih, zlasti v dentatnem jedru, globusu pallidusu in talamusu. Povečanje jakosti signala in predklinični podatki kažejo, da se gadolinij sprošča iz linearnih GdCA.

Biotransformacija

Dinatrijev gadoksetat se ne presnavlja.

Izločanje

Gd-EOB-DTPA se v enaki meri izloča skozi ledvica in z žolčem. Razpolovni čas Gd-EOB-DTPA je približno 1 ura. Farmakokinetika je bila po odmerku do 0,4 ml/kg (100 mikromolov/kg) linearna.

Celokupni serumski očistek (Cl_{tot}) je približno 250 ml/min, ledvični očistek (Cl_r) pa približno 120 ml/min.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši (stari 65 let in več)

Glede na fiziološke spremembe delovanja ledvic v starosti, je očistek dinatrijevega gadoksetata zmanjšan z 210 ml/min pri nestarejših preiskovancih na 163 ml/min pri starejših preiskovancih, starih 65 let in več. Končni razpolovni čas in sistemska izpostavljenost so večje pri starejših (2,3 ure in 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ oziroma 1,6 ure in 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Izločanje skozi ledvice je končano po 24 urah pri vseh preiskovancih; med starejšimi in mlajšimi od 65 let ni razlik.

Okvara ledvic in/ali jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter so v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter opazili blago do zmerno povečanje plazemske koncentracije, razpolovnega časa in izločanja v seču, poleg tega pa zmanjšano izločanje z žolčem. Kljub temu niso opazili klinično pomembnih razlik v jakosti jetrnega signala. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zlasti pri bolnikih z nenormalno velikimi vrednostmi bilirubina v serumu ($> 3 \text{ mg/dl}$), je bil AUC povečan do 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ v primerjavi s 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ v primerjalni skupini. Razpolovni čas izločanja je bil povečan do 2,6 ure v primerjavi z 1,8 ure v primerjalni skupini. Izločanje z žolčem se je opazno zmanjšalo do 5,7 % danega odmerka in jakost jetrnega signala se je pri teh bolnikih zmanjšala.

Pri bolnikih z odpovedjo ledvic se je AUC 6-krat povečala do približno 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ in končni razpolovni čas se je podaljšal do približno 20 ur. S hemodializo se je očistek dinatrijevega gadoksetata povečal (glejte poglavje 4.4). Pri povprečni dializi, ki traja približno 3 ure, se je s hemodializo, ki se je začela eno uro po aplikaciji, odstranilo okoli 30 % odmerka dinatrijevega gadoksetata. Poleg tega se je pri teh bolnikih pomemben delež odmerka gadoksetata izločil z žolčem, v povprečju 50 % z blatom v štirih dneh (razpon od 24,6 do 74 %; $n = 6$ bolnikov).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij akutne in subakutne toksičnosti, genotoksičnosti in kontaktne preobčutljivosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Varnost za srce

Pri telemetriраниh psih, ki so bili pri zavesti, so opažali blago in prehodno podaljšanje intervala QT pri največjih odmerkih 0,5 mmol/kg, kar je 20-krat večji odmerek, kot je priporočen za ljudi. V velikih koncentracijah je Gd-EOB-DTPA v izoliranih papilarnih mišicah buder blokiral kanal HERG in podaljšal akcijski potencial. To kaže na možnost, da kontrastno sredstvo Primovist lahko povzroči podaljšanje intervala QT pri prevelikem odmerjanju.

V študijah farmakološke varnosti niso opazili vpliva na druge organske sisteme.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in dojenje

V študiji embriotoksičnosti, opravljeni na zajcih, so po večkratni uporabi 2 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, kar je približno 25,9-kratnik (glede na telesno površino) ali 80-kratnik (glede na telesno maso) priporočenega odmerka za človeka, opazili več izgub zarodkov po implantaciji in več splavov. Pri doječih podganah se je v mleku izločilo manj kot 0,5 % intravenskega odmerka (0,1 mmol/kg) radioaktivno označenega gadoksetata. Absorpcija po peroralnem odmerku je bila pri podganah zelo majhna (0,4 %).

Podatki iz študij na mladih živalih

Študije toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih se odmerkih pri novorojenih in mladih podganah se niso kvalitativno razlikovale od tistih, ki so jih opazili pri odraslih podganah, vendar so mlade bolj občutljive.

Lokalno prenašanje

Lokalne preobčutljivostne reakcije so opazili le po intramuskularni uporabi Gd-EOB-DTPA.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trinatrijev kaloksetat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
trometamol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti kontrastnega sredstva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let (steklene napolnjene injekcijske brizge)
3 leta (plastične napolnjene injekcijske brizge)

Kontrastno sredstvo je treba uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje kontrastnega sredstva niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene injekcijske brizge: 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga je sestavljena iz valja, ki je iz brezbarvnega silikoniziranega stekla tipa 1 (Ph. Eur.), čepa na batu, ki je iz silikoniziranega klorobutilnega elastomera, gumijaste zaporke na konici brizge, ki je iz klorobutilnega elastomera, nastavka Luer Lock iz polisulfona in varnostne zaporke iz polipropilena.

Plastične injekcijske brizge: 10-mililitrska napolnjena injekcijska brizga je sestavljena iz plastičnega valja, ki je iz brezbarvnega cikloolefinskega polimera, zaporke na konici, ki je iz termoplastičnega elastomera, zaprta pa je s čepom iz silikoniziranega bromobutila.

Velikosti pakiranj

1, 5 in 10 x 5 ml (v 10-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi)

1, 5 in 10 x 7,5 ml (v 10-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi) (samo steklene)

1, 5 in 10 x 10 ml (v 10-mililitrski napolnjeni injekcijski brizgi)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Preverjanje

Kontrastno sredstvo Primovist je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina. Kontrastno sredstvo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Kontrastnega sredstva se ne sme uporabiti, če je močno obarvano, so v njem prisotni vidni delce ali ima poškodovan vsebnik.

Ravnanje

Napolnjeno injekcijsko brizgo je treba vzeti iz omota in jo pripraviti za injiciranje neposredno pred preiskavo.

Zaporko s konice napolnjene injekcijske brizge je treba odstraniti tik pred uporabo.

Odstranjevanje

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nalepko za sledljivost, ki je na brizgah, prilepite v bolnikovo kartoteko, da je uporaba kontrastnega sredstva z gadolinijem natančno zabeležena. Zabeležiti je treba tudi uporabljeni odmerek. Če so v uporabi elektronske kartoteke za bolnike, je treba v bolnikovo kartoteko vnesti ime kontrastnega sredstva, številko serije in uporabljeni odmerek.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d.o.o.
Bravničarjeva 13
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/01287/001-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 2. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 7. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02. 10. 2019