

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Primovist 0,25 mmol/ml, injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje 0,25 mmol disodnej soli kyseliny gadoxetovej (disodná soľ Gd-EOB-DTPA), čo zodpovedá 181,43 mg disodnej soli kyseliny gadoxetovej.

1 naplnená injekčná liekovka s 5,0 ml obsahuje 907 mg disodnej soli kyseliny gadoxetovej,
1 naplnená injekčná liekovka so 7,5 ml obsahuje 1361 mg disodnej soli kyseliny gadoxetovej,
1 naplnená injekčná liekovka s 10,0 ml obsahuje 1814 mg disodnej soli kyseliny gadoxetovej.

Pomocná látka so známym účinkom: 11,7 mg sodíka/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok:

Číra, bezfarebná až slabožltá tekutina bez viditeľných častí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primovist je indikovaný na detekciu fokálnych lézií pečene a poskytuje informácie o charaktere lézií pri T1-váženom zobrazovaní magnetickou rezonanciou (MRI).

Primovist sa má použiť, len ak sú diagnostické informácie nevyhnutné a nie je možné ich získať vyšetrením magnetickou rezonanciou (MRI) bez zvýšenia kontrastu a ak je potrebné vyšetrenie s oneskorenou fázou.

Tento liek je určený len na diagnostické použitie intravenóznym podaním.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Primovist je vodný roztok pripravený na použitie a podáva sa neriedený ako intravenózna bolusová injekcia pri prietoku približne 2 ml/s. Po injekcii kontrastnej látky sa intravenózna kanyla musí prepláchnuť sterilným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Podrobné informácie o zobrazovaní, pozri časť 5.1.

Ďalšie pokyny, pozri časť 6.6.

Dávkovanie

Má sa použiť najnižšia dávka, ktorá poskytne dostatočné zvýšenie kontrastu na diagnostické účely.

Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta a nemá prekročiť odporúčanú dávku na kilogram telesnej hmotnosti uvedenú v tejto časti.

Odporúčaná dávka Primovistu je:

Dospelí

Primovist v dávke 0,1 ml na kg telesnej hmotnosti.

Opakované použitie

Nie sú dostupné žiadne klinické informácie týkajúce sa opakovaného použitia Primovistu.

Dodatočné informácie k špeciálnym skupinám populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Primovist sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene v prípade, ak sa netýka nevyhnutnej diagnostickej informácie, ktorú nemožno získať nekontrastným zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) (pozri časť 4.4.). Ak sa použitiu Primovistu nemožno vyhnúť, dávka nesmie prekročiť 0,025 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní sa injekcie Primovist nesmú opakovane podávať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Primovistu u pacientov vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Nie je potrebná žiadna úprava dávky. U starších pacientov je nutná zvýšená opatrnosť (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri MRI sa musia dodržať obvyklé bezpečnostné opatrenia, napr. vylúčenie kardiostimulátorov a feromagnetických implantátov.

Diagnosticke postupy, ktoré zahŕňajú použitie kontrastnej látky sa musia vykonávať iba pod vedením lekára s požadovaným tréningom a s dôkladnou znalosťou vykonávaného vyšetrenia.

Po podaní injekcie musí byť pacient pozorovaný aspoň 30 minút, pretože podľa skúseností s podaním kontrastnej látky sa väčšina nežiaducich účinkov dostaví práve v tomto čase.

Porucha funkcie obličiek

Pred podaním Primovistu sa odporúča, aby sa všetci pacienti podrobili skríningu dysfunkcie obličiek pomocou laboratórnych vyšetrení.

U pacientov s akútnou alebo chronickou závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) boli hlásené prípady nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF) spojené s používaním niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium. Pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu pečene sú vystavení osobitnému riziku, pretože výskyt akútneho renálneho zlyhania je v tejto skupine vysoký. Keďže pri používaní Primovistu existuje možnosť výskytu NSF, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene sa treba jeho použitiu vyhnúť, pokiaľ nie je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať nekontrastným zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI).

Hemodialýza krátko po podaní Primovistu môže byť prospešná na odstránenie Primovistu z organizmu. Neexistujú dôkazy, ktoré podporujú zavedenie hemodialýzy na prevenciu alebo liečbu NSF u pacientov, u ktorých sa doposiaľ hemodialýza nevykonávala.

Starší pacienti

Keďže u starších pacientov môže byť renálny klírens kyseliny gadoxetovej zhoršený, je osobitne dôležité pacientov vo veku 65 rokov a starších podrobiť skríningu dysfunkcie obličiek.

Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením

Pacientom so závažnými kardiovaskulárnymi ťažkosťami sa Primovist musí podávať opatrne, pretože doposiaľ existujú iba obmedzené údaje.

Primovist sa nesmie používať u pacientov s nekorigovanou hypokaliémiou.

Primovist sa musí používať so zvláštnou opatrnosťou u pacientov

- so známym vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT alebo syndrómom dlhého intervalu QT v rodinnej anamnéze
- so známymi predošlými arytmiami pri užívaní liečiv, ktoré predlžujú repolarizáciu srdca
- ktorí v tomto čase užívajú liečivo, o ktorom je známe, že predlžuje repolarizáciu srdca, napr. antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol).

Primovist môže u jednotlivých pacientov vyvolať prechodné predĺženie intervalu QT (pozri časť 5.3).

Precitlivosť

Alergii podobné reakcie, vrátane šoku, sú známe ako zriedkavé udalosti po podaní MRI kontrastnej látky na báze gadolína. Väčšina týchto reakcií sa dostaví do pol hodiny po podaní kontrastnej látky. Avšak, tak ako pri iných kontrastných látkach tejto triedy, v zriedkavých prípadoch môže dôjsť k oneskoreným reakciám po hodinách až dňoch. Potrebne sú lieky na zvládnutie reakcií precitlivosti ako aj pripravenosť na zavedenie urgentných opatrení.

Riziko reakcií precitlivosti je vyššie v prípade:

- predošlej reakcie na kontrastnú látku
- bronchiálnej astmy v anamnéze
- alergických ochorení v anamnéze.

U pacientov so sklonom k alergii (najmä v prípade, keď sa hore uvedené stavy vyskytli v minulosti) sa pred použitím Primovistu musí starostlivo zvážiť pomer rizika k prínosu.

Reakcie precitlivosti môžu byť intenzívnejšie u pacientov liečených beta-blokátormi, najmä za prítomnosti bronchiálnej astmy. Je potrebné zohľadniť, že pacienti liečení beta-blokátormi môžu byť rezistentní voči štandardnej liečbe reakcií precitlivosti pomocou beta-agonistov.

Pri vzniku reakcií precitlivosti sa musí injekčné podávanie kontrastnej látky okamžite zastaviť.

Lokálna neznášanlivosť

Intramuskulárne podanie môže spôsobiť lokálne intolerančné reakcie vrátane ohraničenej nekrózy, a preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 5.3).

Akumulácia v tele

Po podaní disodnej soli kyseliny gadoxetovej sa môže gadolínium zachytávať v mozgu a iných tkanivách organizmu (v kostiach, pečeni, obličkách, koži) a v závislosti na výške dávky môže spôsobiť zvýšenie intenzity signálu T1-váženého zobrazenia v mozgu, a to najmä v nucleus dentatus, globus pallidus a talame. Klinické následky nie sú známe. U pacientov, ktorí budú vyžadovať opakované vyšetrenia, sa majú možné diagnostické výhody použitia disodnej soli kyseliny gadoxetovej posúdiť s ohľadom na schopnosť gadolína ukladať sa v mozgu a iných tkanivách.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 11,7 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,585 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu (4,1 % (82 mg) na základe množstva podaného osobe s hmotnosťou 70 kg). Dávkovanie je 0,1 ml/kg telesnej hmotnosti.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom k možnosti, že transport gadoxetátu do pečene je sprostredkovaný pomocou prenášačov OATP, nie je možné vylúčiť, že účinné inhibítory OATP môžu spôsobiť interakcie s inými liekmi, čo má za následok zoslabenie kontrastu v pečeni. Avšak neexistujú žiadne klinické údaje, ktoré by podporovali túto teóriu.

Klinické skúšania zamerané na interakcie u zdravých dobrovoľníkov preukázali, že súbežné podávanie erytromycínu neovplyvnilo účinnosť ani farmakokinetiku Primovistu. Neuskutočnili sa žiadne ďalšie klinické skúšania zamerané na interakcie s inými liekmi.

Interferencia zo zvýšenej hladiny bilirubínu alebo feritínu u pacientov

Zvýšené hladiny bilirubínu alebo feritínu môžu znížiť kontrastný účinok Primovistu v pečeni (pozri časť 5.1.).

Interferencia s diagnostickými testami

Stanovenie železa v sére pomocou komplexometrických metód (napr. metóda komplexácie ferrocínom) môže viesť k nesprávnym hodnotám až do 24 hodín po vyšetrení Primovistom kvôli obsahu voľného komplexotvorného činidla v roztoku kontrastnej látky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O používaní kyseliny gadoxetovej u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po opakovaných vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Primovist sa nemá používať počas gravidity pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje použitie kyseliny gadoxetovej.

Dojčenie

Kontrastné látky obsahujúce gadolínium sa vylučujú do materského mlieka vo veľmi malých množstvách (pozri časť 5.3). Pri klinických dávkach sa neočakávajú žiadne účinky na dojča vzhľadom na malé množstvo vylúčené do materského mlieka a nízku absorpciu z čreva. Pokračovanie v dojčení alebo prerušenie dojčenia na obdobie 24 hodín po podaní Primovistu má byť na uvážení lekára a dojčiacej matky.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Primovist nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový bezpečnostný profil Primovistu sa zakladá na údajoch od viac ako 1 900 pacientov z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie lieku ($\geq 0,5\%$) u pacientov, ktorým sa podal Primovist sú nauzea, bolesť hlavy, pocit horúčavy, zvýšený tlak krvi, bolesť chrbta a závrat.

Najzávažnejším nežiaducim účinkom u pacientov, ktorým sa podal Primovist je anafylaktický šok.

Zriedkavo sa pozorovali oneskorené alergické reakcie (po hodinách až niekoľkých dňoch).

Väčšina nežiaducich účinkov bola prechodná a mala miernu až strednú intenzitu.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

V tabuľke nižšie sú uvedené pozorované nežiaduce účinky po podaní Primovistu. Sú klasifikované podľa tried orgánových systémov (MedDRA verzia 12.1). Na popis určitej reakcie, jej synonymum a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa klasifikácie MedDRA.

Nežiaduce účinky z klinických skúšaní sú klasifikované podľa ich frekvencií. Skupiny frekvencií sú definované podľa nasledovnej konvencie: časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, menej časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$, zriedkavé $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$. Nežiaduce účinky identifikované iba po uvedení lieku na trh, a pre ktoré nemožno odhadnúť frekvenciu sú uvedené ako „neznáme“.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach alebo po uvedení lieku na trh u pacientov, ktorým sa podal Primovist

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				precitlivosť/ anafylaktická reakcia (napr. šok*, hypotenzia, faryngolaryngeálny edém, žihľavka, edém tváre, rinitída, konjunktivitída, abdominálna bolesť, znížená citlivosť, kýchanie, kašeľ, bledosť)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	vertigo závrat porucha chuti parestézia parosmia	tremor akatázia	nepokoj
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			blok ramienka palpitácia	tachykardia
Poruchy ciev		zvýšenie krvného tlaku sčervenanie		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		respiračné poruchy (dyspnoe*, ťažkosti s dýchaním)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie sucho v ústach	nepríjemný pocit v ústach zvýšené slinenie	

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka pruritus**	makulopapulárna vyrážka zvýšené potenie	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		bolesť v hrudi reakcie v mieste vpichu (rôzne druhy) *** pocit horúčavy zimnica únava abnormálne pocity	pocit nepohodlia nevoľnosť	

* Hlásili sa život ohrozujúce a/alebo smrteľné prípady. Hlásenia pochádzajú z postmarketingového monitorovania.

**Pruritus (generalizovaný pruritus, svrbenie očí)

***Reakcie v mieste vpichu (rôzne druhy) zahŕňajú tieto pojmy: extravazácia v mieste vpichu injekcie, pálenie v mieste vpichu, pocit chladu v mieste vpichu, podráždenie v mieste vpichu, bolesť v mieste vpichu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúškach sa hlásili laboratórne zmeny, ako je zvýšená hladina železa v sére, zvýšená hladina bilirubínu, zvýšené hladiny transamináz pečene, zníženie hladiny hemoglobínu, zvýšenie hladiny amylázy, leukocytúria, hyperglykémia, zvýšená hladina albumínu v moči, hyponatrémia, zvýšená hladina anorganických fosforečnanov, pokles bielkovín v sére, leukocytóza, hypokaliémia, zvýšená hladina LDH. Počas klinických štúdií sa pravidelne monitorovalo EKG a u niektorých pacientov sa pozorovala prechodná prolongácia QT bez akýchkoľvek asociovaných nežiaducich klinických udalostí.

Po podaní iných kontrastných látok obsahujúcich gadolínium sa hlásili prípady nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
SK-825 08 Bratislava 26

Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch
Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania a preto nemožno charakterizovať žiadne jeho symptómy. Primovist podaný jednorazovo v dávke do 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) telesnej hmotnosti sa dobre toleroval.

Na obmedzenom počte pacientov bola v klinických skúšaníach testovaná dávka 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) telesnej hmotnosti, frekvencia nežiaducich udalostí bola vyššia, ale v skupine týchto pacientov neboli zistené žiadne nové nežiaduce účinky.

V prípade nadmerného neúmyselného predávkovania sa musí pacient dôsledne pozorovať, vrátane monitorovania srdca. V tomto prípade je možný vznik predĺžení QT (pozri časť 5.3).

Primovist možno odstrániť hemodialýzou. Neexistujú však dôkazy, že hemodialýza je vhodná na prevenciu nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paramagnetické kontrastné látky, kód ATC: V08 C A10

Mechanizmus účinku

Primovist je paramagnetická kontrastná látka na zobrazovanie magnetickou rezonanciou.

Účinnok na zvyšovanie kontrastu sprostredkúva disodná soľ kyseliny gadoxetovej(Gd-EOB-DTPA), iónový komplex, ktorý obsahuje gadolínium (III) a ligand kyseliny etoxybenzyl- triamin-penta-octovej (EOB-DTPA).

Pri T1-váženom snímaní, v rámci protónovej magnetickej rezonancie, skrátenie spinového relaxačného času excitovaných atómových jadier iónovo vyvolaných gadolíniom vedie k zvýšeniu intenzity signálu, a tým k zvýšeniu kontrastu zobrazovania určitých tkanív.

Farmakodynamické účinky

Disodná soľ kyseliny gadoxetovej výrazne skraca relaxačný čas a to dokonca pri nízkych koncentráciách. Pri sile magnetického poľa 0,47 T, pH 7 a 40 °C je relaxivita (r_1) (odvodená z účinku na spin-mriežkový relaxačný čas (T_1) meraný v plazme) približne 8,18 l/mmol/s a relaxivita (r_2) (odvodená z účinku na spin-mriežkový relaxačný čas (T_2) meraný v plazme) je približne 8,56 l/mmol/s. Pri 1,5 T a 37°C sú odpovedajúce relaxivity v plazme $r_1 = 6,9$ l/mmol/s a $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaxivita vykazuje iba miernu závislosť na sile magnetického poľa.

EOB-DTPA vytvára stabilný komplex s paramagnetickým gadolíniovým iónom s extrémne vysokou termodynamickou stabilitou ($\log K_{GdI} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA je vo vode veľmi dobre rozpustná, hydrofilná zlúčenina s rozdeľovacím koeficientom medzi n-butanolom a pufrom približne 0,011 pri pH 7,6.

Vzhľadom k tomu, že disodná soľ kyseliny gadoxetovej je spolovice tvorená lipofilným etoxybenzylom, vykazuje bifázický model účinku: v prvej fáze je po bolusovej injekcii distribuovaná do extracelulárneho priestoru a v druhej fáze je selektívne absorbovaná hepatocytmi. Relaxivita r_1 v pečenevom tkanive je 16,6 l/mmol/s (pri 0,47 T) a to má za následok zvýšenie intenzity signálu v pečenevom tkanive. Následne je disodná soľ kyseliny gadoxetovej vylučovaná žľou.

Lézie so žiadnou alebo minimálnou funkciou hepatocytov (cysty, metastázy, väčšina hepatocelulárnych karcinómov) nebudú Primovist akumulovať. Dobre rozlíšený hepatocelulárny karcinóm môže obsahovať funkčné hepatocyty a môže vykazovať určité zosilnenie vo fáze zobrazovania hepatocytov. Preto sú na podporu správnej diagnózy potrebné ďalšie klinické informácie. V klinicky relevantných koncentráciách nevykazuje látka s enzýmami žiadne významné inhibičné interakcie.

Zobrazovanie

Po bolusovom podaní injekcie Primovistu dynamické zobrazovanie počas arteriálnej, portovenózne a rovnovážnej fázy využíva odlišné schémy dočasného zosilnenia zobrazenia rôznych lézií pečene ako základ pre rádiologickú charakterizáciu lézií.

Zvýraznenie parenchýmu pečene počas hepatocytovej fázy napomáha pri určovaní počtu lézií pečene, ich distribúcie v segmentoch, ich vizualizácie a zobrazenia, čím zlepšuje odhaľovanie lézií. Diferenčná schéma zosilnenia/zoslabenia zobrazenia lézií pečene prispieva k informáciám z dynamickej fázy.

Oneskorená (hepatocytová) fáza sa dá skúmať 20 minút po podaní injekcie v zobrazovacom intervale trvajúcom najmenej 120 minút. Výsledky klinických štúdií ukazujú, že diagnostická a technická účinnosť je 20 minút po podaní injekcie len minimálne zlepšená v porovnaní s výsledkami v čase 10 minút po podaní injekcie.

U pacientov vyžadujúcich hemodialýzu a pacientov so zvýšenými hodnotami bilirubínu (> 3 mg/dl) sa zobrazovací interval redukuje na 60 minút.

Vylučovanie Primovistu pečeňou vedie k zvýrazneniu biliárnych štruktúr.

Fyzikálno-chemické charakteristiky hotového roztoku Primovist sú nasledovné:

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

Pediatrická populácia

Observačná štúdia bola vykonaná u 52 pediatrických pacientov (vo veku > 2 mesiace a < 18 rokov).

Pacienti podstúpili magnetickú rezonanciu pečene s podaním Primovistu, s cieľom vyhodnotiť prítomnosť suspektných alebo potvrdených fokálnych lézií pečene.

Porovnanie snímok pečene z kombinovanej magnetickej rezonancie bez použitia a s použitím kontrastnej látky a snímok pečene z magnetickej rezonancie bez použitia kontrastnej látky poskytlo ďalšie diagnostické informácie. Boli hlásené závažné nežiaduce účinky, avšak u žiadneho z nich nebola preukázaná súvislosť s použitím Primovistu. Z výsledkov štúdie nie je možné vyvodiť konečné rozhodnutie o účinnosti a bezpečnosti použitia v tejto populácii, z dôvodu retrospektívneho charakteru štúdie a malého počtu pacientov zahrnutých do tejto štúdie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Po intravenóznom podaní bol časový profil koncentrácie Gd-EOB-DTPA charakterizovaný biexponenciálnym poklesom.

Gd-EOB-DTPA sa distribuuje v extracelulárnom priestore (distribučný objem v rovnovážnom stave je približne 0,21 l/kg).

Látka vykazuje len malú väzbu na bielkoviny (menej než 10 %).

Zlúčenina difunduje cez placentárnu bariéru len v malom rozsahu.

Disodná soľ kyseliny gadoxetovej je lineárna kontrastná látka obsahujúca gadolínium (GdCA). Štúdie ukázali, že po expozícii GdCA sa gadolínium zachytáva v tele. K retencii dochádza v mozgu a iných tkanivách a orgánoch. Pri lineárnych GdCA to môže v závislosti od výšky dávky spôsobiť zvýšenie intenzity signálu T1-váženého zobrazenia v mozgu, a to najmä v nucleus dentatus, globus pallidus a talame. Zvýšenie intenzity signálu a predklinické údaje preukázali, že gadolínium sa uvoľňuje z lineárnych GdCA.

Biotransformácia

Disodná soľ kyseliny gadoxetovej nie je metabolizovaná.

Eliminácia

Gd-EOB-DTPA sa vylučuje rovnakou mierou renálne i hepatobiliárne. Polčas rozpadu Gd-EOB-DTPA bol približne 1,0 hodinu. Farmakokinetika bola lineárne závislá od dávky až po dávku 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg).

Zaznamenal sa celkový sérový klírens (Cl_{tot}) približne 250 ml/min, pričom obličkový klírens (Cl_r) zodpovedá približne 120 ml/min.

Charakteristiky pre špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Z dôvodu vekom podmienených fyziologických zmien funkcie obličiek sa zaznamenal u starších zdravých dobrovoľníkov (vo veku 65 rokov a starších) znížený plazmatický klírens disodnej soli kyseliny gadoxetovej z 210 ml/min (zistený u mladších pacientov) na 163 ml/min. U starších pacientov sa pozoroval nárast terminálneho polčasu a systémovej expozície (2,3 h a 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, oproti zodpovedajúcim hodnotám 1,6 h a 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Vylúčenie podanej dávky močom bolo u všetkých dobrovoľníkov ukončené po 24 hodinách a medzi staršími a mladšími zdravými dobrovoľníkmi neboli žiadne rozdiely.

Porucha funkcie obličiek a/alebo pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa oproti osobám s normálnou funkciou pečene pozoroval mierny až stredný vzostup koncentrácie v plazme, polčasu rozpadu a vylučovania močom, ako aj pokles hepatobiliárneho vylučovania. Vo zvýraznení hepatického signálu sa však nepozorovali klinicky relevantné rozdiely.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene, najmä pacientov s abnormálne vysokými ($> 3 \text{ mg/dl}$) hladinami bilirubínu v sére sa krivka AUC zvýšila na 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ oproti hodnote 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, ktorá sa zistila u kontrolnej skupiny. Polčas eliminácie sa zvýšil na 2,6 h oproti hodnote 1,8 h, ktorá sa zistila u kontrolnej skupiny. Hepatobiliárna exkrécia výrazne poklesla na 5,7 % podanej dávky.

U týchto pacientov taktiež dochádza k redukcii zosilnenia signálu pečene.

U pacientov v terminálnej fáze renálneho zlyhania je hodnota AUC zvýšená 6-násobne na približne 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ a terminálny polčas rozpadu predĺžený na približne 20 h. Hemodialýza zvýšila klírens disodnej soli kyseliny gadoxetovej (pozri časť 4.4). Pri priemernej 3-hodinovej dialýze sa hemodialýzou odstránilo približne 30 % dávky disodnej soli kyseliny gadoxetovej, ak začne do hodiny po injekcii. Významná časť podanej dávky disodnej soli kyseliny gadoxetovej sa u týchto pacientov vylučuje okrem klírnsu pomocou hemodialýzy aj biliárnou cestou, približne 50 % dávky sa vylučuje v stolici v priebehu 4 dní (medzi 24,6 až 74,0 %, $n=6$ pacientov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje, získané na základe obvyklých štúdií akútnej a subchronickej toxicity, genotoxicity a kontaktne senzitivizujúceho potenciálu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Vplyv na srdce

U telemetricky sledovaných psov pri plnom vedomí sa pri najvyššej skúmanej dávke 0,5 mmol/kg, ktorá je 20-násobkom dávky pre človeka, pozorovalo malé a prechodné predĺženie QT. Gd-EOB-DTPA vo vysokých koncentráciách blokuje kanál HERG a predlžuje trvanie akčného potenciálu v papilárnych svaloch morčiat. Toto naznačuje možnosť, že by Primovist mohol pri predávkovaní indukovať predĺženie QT.

Pri farmakologických štúdiách bezpečnosti sa na iných orgánových systémoch nepozorovali žiadne nálezy.

Reprodukčná toxicita a laktácia

Pri štúdiu embryotoxicity u králikov sa po opakovanom podaní 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, čo predstavuje 25,9 násobok (na základe plochy povrchu tela) alebo približne 80-násobok (na základe telesnej hmotnosti) odporúčanej dávky pre človeka, pozoroval zvýšený počet postimplantačných strát a zvýšený výskyt potratov.

U potkanov sa počas laktácie do mlieka vylúčilo menej ako 0,5 % dávky podanej intravenózne (0,1 mmol/kg) rádioaktívne označenej disodnej soli kyseliny gadoxetovej. Po perorálnom podaní sa u potkanov vyskytla veľmi malá absorpcia v množstve 0,4 %.

Údaje týkajúce sa juvenilných zvierat

Toxikologické štúdie s jednorazovou a opakovanou dávkou u novorodených a mladých potkanov sa kvalitatívne neodlišovali od tých pozorovaných u dospelých potkanov, ale mladé potkany boli citlivejšie.

Lokálna tolerancia

Lokálne reakcie neznášanlivosti boli pozorované len po intramuskulárnom podaní Gd-EOB-DTPA.

Karcinogenita

Neboli vykonané žiadne štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

trojsodná soľ kyseliny kaloxetovej
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
trometamol
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

Liek sa musí použiť okamžite po otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

6 a 10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I PhEur so zátkou z chlórbutylového elastoméru a s viečkom s obrubou.

Veľkosť balenia:

1, 5 a 10 x 5 ml (v 6 ml injekčnej liekovke)
1, 5 a 10 x 7,5 ml (v 10 ml injekčnej liekovke)
1, 5 a 10 x 10 ml (v 10 ml injekčnej liekovke)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kontrola

Tento liek je číry, bezfarebný až slabožltý roztok. Pred použitím sa musí vizuálne skontrolovať.

Primovist sa nesmie použiť v prípade závažnej zmeny farby, výskytu mechanických nečistôt alebo poškodeného obalu.

Zaobchádzanie

Tento liek je roztok pripravený na použitie, určený len na jednorazové použitie. Injekčné liekovky s obsahom kontrastnej látky nie sú určené na odoberanie viacerých dávok.

Gumová zátka sa nikdy nesmie prepichnúť viac ako jeden raz.

Tento liek sa smie natiahnuť do striekačky len tesne pred použitím.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Na záznam z vyšetrenia pacienta sa má nalepiť odlepovací označovací štítok z injekčných liekoviek, aby bolo možné presne zaznamenať, ktorá kontrastná látka obsahujúca gadolínium sa použila. Má sa zaznamenať aj použitá dávka. Ak sa používa elektronická zdravotná dokumentácia, má sa do záznamu z vyšetrenia pacienta zaznamenať názov lieku, číslo šarže a použitá dávka.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
513 73 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

48/0264/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. novembra 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2019