

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Primovist 0,25 mmol/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,25 mmol dinatrii gadoxetas (Gd-EOB-DTPA), což odpovídá 181,43 mg dinatrii gadoxetas.

1 injekční lahvička s 5,0 ml obsahuje 907 mg dinatrii gadoxetas,
1 injekční lahvička se 7,5 ml obsahuje 1361 mg dinatrii gadoxetas,
1 injekční lahvička s 10,0 ml obsahuje 1814 mg dinatrii gadoxetas

Pomocné látky se známým účinkem: 11,7 mg sodíku/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Primovist je indikován k detekci fokálních jaterních lézí a poskytuje informace o jejich charakteru v T1-váženém zobrazení magnetickou rezonancí (MRI).

Přípravek Primovist má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné, není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky a je-li nutné zobrazení fázového opoždění.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům a intravenóznímu podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Primovist je vodný roztok připravený k použití, který musí být podán injekčně neředěný jako nitrožilní bolus rychlostí aplikace kolem 2 ml/s. Po podání kontrastní látky by měla být nitrožilní kanyla/hadička propláchnuta sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Detailní informace k zobrazení naleznete v bodě 5.1.

Další pokyny viz bod 6.6.

Dávkování

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely. Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

Doporučené dávkování Primovistu:

Dospělí:

0,1 ml Primovistu/kg tělesné hmotnosti.

Opakované podání:

O opakovaném podání Primovistu nejsou dostupné žádné klinické informace.

Doplňující informace pro speciální populace

- Pacienti s poruchou funkce ledvin

Primovist se nesmí podávat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky, (viz bod 4.4). Jestliže se nelze podání Primovistu vyhnout, je nutno, aby dávka nepřevýšila 0,025 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce Primovistu opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

- Pacienti s poruchou funkce jater

Úprava dávkování není nutná.

- Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Primovist u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

- Starší pacienti (ve věku 65 let a více)

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Musí být dodržována obvyklá bezpečnostní opatření pro MRI, např. nevyšetřovat pacienty s kardiostimulátory nebo s feromagnetickými implantáty.

Diagnostické postupy zahrnující použití kontrastních látek by měly být prováděny pod vedením lékaře, který má již praktické zkušenosti a důkladné znalosti o požadovaném vyšetření.

Po injekci by pacient měl být nejméně 30 minut pod dohledem, protože zkušenost s kontrastními látkami ukazuje, že většina nežádoucích účinků se vyskytuje v tomto intervalu.

- Porucha funkce ledvin

Před podáním Primovistu se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Byly hlášeny případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů s akutní nebo závažnou chronickou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zvláště ohroženi jsou pacienti podstupující transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF, se Primovist nesmí podávat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání Primovistu může být vhodným postupem k jeho odstranění z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

- Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadoxetátu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů ve věku 65 let a starších screeningové vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

- Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním

Opatrnosti je třeba, je-li Primovist podáván pacientům se závažnými kardiovaskulárními obtížemi, protože do této doby jsou dostupné pouze omezené údaje.

Primovist by neměl být používán u pacientů s nekorigovanou hypokalemií.

Primovist by měl být používán se zvláštní opatrností u pacientů

- se známým syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu nebo s výskytem syndromu vrozeného dlouhého QT intervalu v rodinné anamnéze
- se známým předchozím výskytem arytmií při léčbě léky prodlužujícími srdeční repolarizaci

- kteří v současné době užívají léky, o kterých je známo, že prodlužují srdeční repolarizaci, např. antiarytmika III. třídy (např. amiodaron, sotalol).

Primovist může způsobit přechodné prodloužení QT intervalu u jednotlivých pacientů (viz bod 5.3).

- Hypersenzitivita

Je známo, že po podání kontrastních látek na bázi gadolinia, užívaných při MRI, se vzácně vyskytují alergii podobné reakce, včetně šoku. Většina těchto reakcí se vyskytuje do půl hodiny po podání kontrastní látky. Nicméně, stejně jako u jiných kontrastních látek této třídy, se vzácně mohou vyskytnout i opožděné reakce s odstupem hodin i dní od podání kontrastní látky. Medikace k léčbě hypersenzitivních reakcí a stejně tak prostředky k poskytnutí okamžité pomoci musí být připraveny.

Riziko výskytu hypersenzitivních reakcí je vyšší v případě:

- předchozí reakce na kontrastní látky,
- bronchiálního astmatu v anamnéze,
- alergických onemocnění v anamnéze.

U pacientů se sklonem k alergii (zvláště v případě, kdy se v minulosti výše uvedené stavy vyskytly) musí být rozhodnutí o použití Primovistu podloženo obzvláště pečlivým zvážením poměru přínosu-rizika.

Reakce z přecitlivělosti mohou být intenzivnější u pacientů užívajících beta-blokátory, zejména pokud mají bronchiální astma. Je třeba mít na paměti, že pacienti užívající beta-blokátory nemusejí odpovídat na standardní léčbu reakcí z přecitlivělosti pomocí beta-agonistů.

Pokud se reakce z přecitlivělosti objeví, injekce kontrastní látky musí být okamžitě přerušena.

- Lokální nesnášenlivost

Nitrosvalovému podání je třeba se důsledně vyhnout, protože může způsobit lokální intoleranci včetně ložiskové nekrózy (viz bod 5.3).

- Akumulace v organismu

Po podání dinatrium-gadoxetátu se gadolinium může ukládat v mozku a jiných tělesných tkáních (kostech, játrech, ledvinách, kůži) a v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Klinické důsledky nejsou známy. Možné diagnostické výhody použití dinatrium-gadoxetátu u pacientů, u nichž jsou nutná opakovaná vyšetření, je třeba zvážit s ohledem na potenciální depozici gadolinia v mozku a jiných tkáních.

- Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,7 mg sodíku na ml, odpovídá 0,585 % WHO doporučené maximální denní dávky 2 g sodíku pro dospělé osobu (4,1% (82 mg) na základě množství podaného osobě vážící 70 kg). Dávkování je 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k možnosti, že transport gadoxetátu do jater je zprostředkováván pomocí přenašečů OATP, není možné vyloučit, že účinné inhibitory OATP mohou způsobit lékovou interakci, mající za následek snížení kontrastního účinku v játrech. Nicméně žádná klinická data, která by podporovala tuto teorii, uveřejněna nebyla. Studie interakcí se zdravými dobrovolníky ukázala, že současné podání erythromycinu neovlivnilo účinnost ani farmakokinetiku Primovistu. Žádné další klinické studie na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny.

- Vliv zvýšené hladiny bilirubinu a feritinu u pacientů

Zvýšení hladiny bilirubinu a feritinu může omezit kontrastní účinek Primovistu v játrech (viz bod 5.1).

- Ovlivnění diagnostických testů

Stanovení železa v séru pomocí komplexometrických metod (např. komplexační metoda s ferrocinem), může přinést falešné hodnoty do 24 hodin po vyšetření Primovistem kvůli volné vazebné složce obsažené v roztoku kontrastní látky.

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Údaje o podávání kontrastních látek obsahujících gadolinium těhotným ženám jsou omezené. Gadolinium může prostupovat placentou. Není známo, zda expozice gadolinium souvisí s nežádoucími účinky na plod.

Studie provedené na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání vysokých dávek (viz bod 5.3). Primovist se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití gadoxetátu.

Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání Primovistu v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poškození fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Primovist nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil Primovistu je podložen daty z klinických studií, které byly prováděny s více než 1 900 pacienty a z post-marketingového sledování.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky ($\geq 0,5\%$) jsou u pacientů po podání Primovistu nauzea, bolest hlavy, pocit horka, zvýšení krevního tlaku, bolest zad a závrať.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se u pacientů po podání Primovistu vyskytuje, je anafylaktoidní šok.

Ve vzácných případech byly pozorovány opožděné alergické reakce (po hodinách až po několika dnech).

Většina nežádoucích účinků byla přechodná a mírné nebo střední intenzity.

- Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, pozorované po Primovistu, jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou popsány podle tříd orgánových systémů (MedDRA klasifikace verze 12.1). K popisu jednotlivých reakcí, jejich symptomů a souvisejících stavů jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

Nežádoucí účinky přípravku, popsané v rámci klinických studií, jsou klasifikovány dle jejich frekvence výskytu. Skupiny frekvencí výskytu jsou definovány dle následující konvence:

časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$.
Nežádoucí účinky, zaznamenané pouze během post-marketingového sledování a pro které frekvence výskytu není známa, jsou uvedeny jako „Není známo“.

V každé skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během post-marketingového sledování u pacientů, kterým byl Primovist podán

Třídy orgánových systémů (MedDra)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita/anafylaktoidní reakce (např. šok*, hypotenze, faryngolaryngeální edém, urtikarie, otok obličeje, rinitida, konjunktivitida, bolest břicha, hypestezie, kýčání, kašel, bledost)
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Vertigo Závratě Dysgeuzie Parestezie Parosmie	Třes Akatzie	Neklid

Třídy orgánových systémů (MedDra)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Srdeční poruchy			Raménková blokáda Palpitace	Tachykardie
Cévní poruchy		Zvýšení krevního tlaku, Zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Respirační poruchy (Dušnost*, Dechová tíseň)		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení Sucho v ústech	Orální diskomfort Hypersekrece slin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka Svědění**	Makulopapulární vyrážka Hyperhidróza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolesti zad		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolesti na hrudníku Reakce v místě injekce (různé typy reakcí) *** Pocit horka Zimnice Únava Abnormální pocity	Nepohodlí Malátnost	

* Byly hlášeny život ohrožující nebo fatální případy. Tato hlášení pochází z post-marketingového sledování.

** Svědění (generalizovaný pruritus, svědění očí)

*** Reakce v místě aplikace (různé typy) zahrnují následující: extravazace v místě injekce, pálení v místě injekce, pocit chladu v místě injekce, podráždění v místě injekce a bolest v místě injekce.

Popis určitých nežádoucích účinků

V klinických studiích byly hlášeny následující laboratorní změny jako zvýšení hladiny železa v séru, zvýšená hladina bilirubinu, zvýšení hladin jaterních transamináz, pokles hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza, leukocyturie, hyperglykemie, zvýšení hladiny albuminu v moči, hyponatremie, zvýšení hladiny anorganického fosfátu, pokles hladin bílkovin v séru, leukocytóza, hypokalemie a zvýšené hladiny LDH. EKG bylo v průběhu klinických studií sledováno pravidelně, u některých pacientů bylo pozorováno přechodné prodloužení intervalu QT bez spojení s nežádoucími klinickými příhodami.

Byly hlášeny případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po jiných kontrastních přípravcích obsahujících gadolinium (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Žádný případ předávkování nebyl hlášen a nejsou tedy popsány žádné příznaky.

Jednotlivé dávky Primovistu byly, do dávky až do 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) tělesné hmotnosti, tolerovány dobře.

V klinických studiích byla u omezeného počtu pacientů zkoušena dávka 2,0 ml/kg tělesné hmotnosti (0,5 mmol/kg). U těchto pacientů byla shledána vyšší četnost nežádoucích příhod, ale žádný nový nežádoucí účinek

Dojde-li k náhodnému předávkování, pacient by měl být pečlivě sledován včetně monitorování srdeční činnosti. V tomto případě je možný vznik prodloužení QT intervalu (viz bod 5.3).

Primovist může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

- Mechanismus účinku

Primovist je paramagnetická kontrastní látka pro zobrazení magnetickou rezonancí.

Zesílení kontrastního účinku je zprostředkováno dinatrium-gadoxetátem (GdEOB DTPA), iontovým komplexem, který obsahuje gadolinium (III) a ligand kyselinu etoxybenzyl-diethyltri-amin-pentaoctovou (EOB-DTPA). Při T1-váženém skenování, v rámci protonové magnetické rezonance indukuje gadoliniový ion zkrácování relaxačního času

spinové matrice excitovaných atomových jader. To vede ke zvýšení intenzity signálu a tedy ke zvýšení kontrastu obrazu některých tkání.

- Farmakodynamické účinky

Dinatrium-gadoxetát vede k výraznému zkrácení relaxačního času a to dokonce v nízkých koncentracích. Při pH 7, síle magnetického pole 0,47 T a 40°C je relaxivita (r_1) (daná vlivem na relaxační čas (T_1) spinové matrice protonů v plazmě) přibližně 8,18 l/mmol/s a relaxivita (r_2) (daná vlivem na relaxační čas (T_2) spinové matrice) je přibližně 8,56 l/mmol/s. Při 1,5 T a 37°C jsou odpovídající relaxivity v plazmě $r_1 = 6,9$ l/mmol/s a $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaxivita vykazuje slabou inverzní závislost na síle magnetického pole.

EOB-DTPA vytváří s paramagnetickým gadoliniovým iontem stabilní komplex s mimořádně vysokou termodynamickou stabilitou ($\log K_{GdI} = -23,46$). Gd-EOB-DTPA je ve vodě vysoce rozpustná, hydrofilní sloučenina s rozdělovacím koeficientem mezi n-butanol a pufr přibližně 0,011 při pH 7,6.

Vzhledem k tomu, že dinatrium-gadoxetát je z jedné poloviny tvořen lipofilní skupinou etoxybenzylem, vykazuje bifázický model účinku: v první fázi je po injekci bolusu distribuován do extracelulárního prostoru a ve druhé fázi je selektivně absorbován hepatocyty. Relaxivita r_1 v jaterní tkáni je přibližně 16,6 l/mmol/s (při 0,47 T) a to má za následek zvýšení intenzity signálu jaterní tkáně. Následně je dinatrium-gadoxetát vylučován žlučí. Léze s žádnou nebo s minimální funkcí hepatocytů (cysty, metastázy, většina hepatocelulárních karcinomů) Primovist neakumulují. Dobře diferencovaný hepatocelulární karcinom může obsahovat funkční hepatocyty, může tedy ukázat určité zvýraznění ve fázi zobrazení hepatocytů. Ke stanovení správné diagnózy jsou tudíž nutné další klinické údaje. V klinicky relevantních koncentracích nevykazuje látka s enzymy žádné významné inhibiční interakce.

- Zobrazení

Po vstříknutí bolusu Primovistu je při dynamickém zobrazení během arteriální, portální a rovnovážné fáze využito přechodných rozdílů ve zvýraznění obrazu v různých jaterních lézích jako základu pro radiologickou charakterizaci lézí.

Kontrastní zvýraznění jaterního parenchymu během hepatocytové fáze umožňuje určení počtu ložisek, jejich distribuci v segmentech, jejich zviditelnění a zaměření, což zlepšuje jejich diagnostiku. Diferenciální vzorec zvýraznění/vyplavení z jaterní léze přispívá k informaci z dynamické fáze.

Opožděná (hepatocytová) fáze může být vyšetřována 20 minut po injekci v zobrazovacím intervalu trvajícím nejméně 120 minut. Výsledky klinických studií ukazují, že diagnostická i technická účinnost je ve 20. minutě po injekci jen nepatrně vyšší než v 10. minutě po injekci.

Zobrazovací interval je zkrácen na 60 minut u pacientů vyžadujících hemodialýzu a u pacientů se zvýšenými hodnotami bilirubinu (> 3 mg/dl).

Vylučování Primovistu játry vede ke zvýraznění biliárních struktur.

Fyzikálně chemické vlastnosti roztoku Primovistu připraveného k použití jsou následující:

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

- **Pediatrická populace**

Byla provedena observační studie u 52 pediatrických pacientů (ve věku > 2 měsíce a < 18 let). Pacienti byli podrobena vyšetření jater pomocí MR s použitím Primovistu za účelem detekce suspektních nebo známých fokálních jaterních lézí. Další diagnostické informace byly získány, když byly porovnány výsledky MR bez kontrastní látky samotné s kombinací MR bez kontrastní látky a MR s kontrastní látkou. Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, nebyla ale nalezena souvislost s použitím Primovistu. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie a malému vzorku populace ve studii nelze jasně zhodnotit účinnost a bezpečnost v této populaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Distribuce**

Po intravenózním podání byl časový profil koncentrací Gd-EOB-DTPA určen biexponenciálním rozkladným modelem.

Gd-EOB-DTPA se distribuuje v extracelulárním prostoru (distribuční objem v rovnovážném stavu je kolem 0,21 l/kg).

Látka vykazuje jen slabou vazbu na bílkoviny (méně než 10 %).

Sloučenina difunduje placentální bariérou jen v malé míře.

Dinatrium-gadoxetát je lineární kontrastní látka obsahující gadolinium (GdCA). Studie prokázaly, že po expozici těmto látkám se gadolinium ukládá v organismu. K retenci dochází v mozku a jiných tkáních a orgánech. Po podání lineárních GdCA to může v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Zvýšení intenzity signálu a neklinické údaje dokazují, že lineární GdCA uvolňují gadolinium.

- **Biotransformace**

Dinatrium-gadoxetát není metabolizován.

- **Eliminace**

Gd-EOB-DTPA je stejnou měrou eliminována ledvinami a hepatobiliárním systémem. Eliminační poločas Gd-EOB-DTPA byl přibližně 1,0 hodinu. Farmakokinetika byla lineárně závislá na dávce až do výše dávky 0,4 ml/kg (100 μmol/kg).

Celková sérová clearance (Cl_{tot}) byla určena kolem 250 ml/min, zatímco ledvinná clearance (Cl_r) odpovídá zhruba 120 ml/min.

- **Charakteristiky pro zvláštní skupiny pacientů**

Starší pacienti (ve věku 65 let a vyšším)

V souladu se změnou fyziologických funkcí ledvin, ke které dochází s věkem, byla u starších osob, ve věku 65 a vyšším, plazmatická clearance dinatrium-gadoxetátu redukována z 210 ml/min (zjišťovaná u mladších osob) na 163 ml/min. U starších osob bylo pozorováno zvýšení terminálního poločasu a systémové expozice (2,3 h a 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, oproti odpovídajícím hodnotám 1,6 h and 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Renální exkrece byla kompletně dokončena po 24 h u všech osob, nebyl pozorován žádný rozdíl mezi mladšími a staršími zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorováno mírné až střední zvýšení plazmatické koncentrace, eliminačního poločasu a renální exkrece, stejně jako snížení hepatobiliární exkrece. Nebyly však pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v zesílení signálu z jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zejména u pacientů s abnormálně vysokými hladinami sérového bilirubinu ($> 3 \text{ mg/dl}$), byla křivka AUC zvýšena na 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ oproti hodnotě 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, která byla zjištěna v kontrolní skupině. Poločas eliminace byl zvýšený na 2,6 h oproti 1,8 h, který byl zjištěn v kontrolní skupině. Hepatobiliární exkrece výrazně poklesla na 5,7 % podané dávky. U těchto pacientů také dochází k redukcí zesílení signálu jater.

U pacientů s konečným stadiem renálního selhání je AUC zvýšena 6násobně na přibližně 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ a terminální poločas je prodloužený na přibližně 20 h. Hemodialýza zvýšila clearance dinatrium-gadoxetátu (viz bod 4.4). Během průměrné aplikace hemodialýzy, která trvá okolo 3 hodin, je hemodialýzou odstraněno kolem 30 % dávky dinatrium-gadoxetátu, jestliže začne 1 hodinu po injekci. Navíc se ukázalo, že kromě clearance pomocí dialýzy, je u těchto pacientů významná část podané dávky dinatrium-gadoxetátu vylučována biliární cestou, přibližně 50 % je vyloučeno se stolicí během 4 dnů (rozmezí 24,6 až 74,0 %, $n=6$ pacientů).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií akutní a chronické toxicity a genotoxicity a kontaktně senzitivizujícího potenciálu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

- Ovlivnění srdce

Při telemetrickém vyšetření psů při plném vědomí bylo pozorováno malé a přechodné prodloužení intervalu QT při nejvyšší zkoumané dávce 0,5 mmol/kg, která představuje 20násobek dávky pro člověka. Při vysokých koncentracích Gd-EOB-DTPA blokoval HERG kanály a prodlužoval trvání akčního potenciálu v izolovaných papilárních svalech morčete. To naznačuje možnost, že předávkování Primovistem by mohlo vyvolat prodloužení intervalu QT.

Ve farmakologických studiích bezpečnosti nebyly pozorovány žádné nálezy na jiných orgánových systémech.

- Reprodukční toxicita a kojení

Ve studii embryotoxicity prováděné na králících byl pozorován zvýšený počet postimplantačních ztrát a zvýšená četnost potratů po opakovaném podávání 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, což představuje 25,9násobek (vztaženo na plochu povrchu těla) nebo přibližně 80násobek (vztaženo na tělesnou hmotnost) doporučené dávky pro člověka.

U potkanů během laktace bylo do mléka vyloučeno méně než 0,5 % intravenózně podané dávky (0,1 mmol/kg) radioaktivně značeného gadoksetátu. Po perorálním podání byla u potkanů absorpce velmi malá v množství 0,4 %.

Údaje o juvenilních zvířatech

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání u novorozených a juvenilních potkanů se kvalitativně nelišily od pozorovaných dospělých potkanů, ale juvenilní jsou citlivější.

- Lokální snášenlivost

Reakce z lokální nesnášenlivosti byly pozorovány pouze po intramuskulárním podání Gd-EOB-DTPA.

- Kancerogenita

Žádné studie kancerogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trinatrium-kaloxetát
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)
trometamol
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Primovist nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Přípravek musí být použit ihned po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvičky (6 ml a 10 ml) z bezbarvého skla typu I (PhEur), chlorbutylová zátka s uzávěrem.

- Velikost balení:

1, 5 a 10 x 5 ml (v 6ml skleněné injekční lahvičce)
1, 5 a 10 x 7,5 ml (v 10ml skleněné injekční lahvičce)
1, 5 a 10 x 10 ml (v 10ml skleněné injekční lahvičce)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- **Vizuální kontrola**

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Před podáním musí být vizuálně zkontrolován.

Primovist nesmí být podáván v případě výrazných barevných změn, při výskytu částic pevné látky nebo při porušeném obalu.

- **Způsob použití**

Primovist je roztok připravený k použití, určený pouze k jednomu vyšetření. Lahvičky obsahující kontrastní látku nejsou určeny k opakovanému odebírání více dávek. Pryžová zátky by nikdy neměly být perforovány více než jedenkrát. Tento léčivý přípravek musí být natažen do stříkačky pouze bezprostředně před aplikací.

- **Likvidace**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Oddělitelnou část štítku z lahviček je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

48/177/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 11. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 4. 2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Primovist 0,25 mmol/ml injekční roztok v předplněné stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 0,25 mmol dinatrii gadoxetas (Gd-EOB-DTPA), což odpovídá 181,43 mg dinatrii gadoxetas.

1 předplněná stříkačka s 5,0 ml obsahuje 907 mg dinatrii gadoxetas,
1 předplněná stříkačka se 7,5 ml obsahuje 1361 mg dinatrii gadoxetas,
1 předplněná stříkačka s 10,0 ml obsahuje 1814 mg dinatrii gadoxetas.

Pomocné látky se známým účinkem: 11,7 mg sodíku/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok - v předplněné stříkačce:

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok prakticky prostý částic.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Primovist je indikován k detekci fokálních jaterních lézí a poskytuje informace o jejich charakteru v T1-váženém zobrazení magnetickou rezonancí (MRI).

Přípravek Primovist má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné, není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky a je-li nutné zobrazení fázového opoždění.

Tento léčivý přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům a intravenóznímu podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Primovist je vodný roztok připravený k použití, který musí být podán injekčně neředěný jako nitrožilní bolus rychlostí aplikace kolem 2 ml/s. Po podání kontrastní látky má být nitrožilní kanyla/hadička propláchnuta sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Detailní informace k zobrazení naleznete v bodě 5.1.

Další pokyny viz bod 6.6.

Dávkování

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely. Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

Doporučené dávkování Primovistu:

Dospělí:

0,1 ml Primovistu/kg tělesné hmotnosti.

Opakované podání:

O opakovaném podání Primovistu nejsou dostupné žádné klinické informace.

Doplňující informace pro speciální populace

- **Pacienti s poruchou funkce ledvin**

Primovist se nesmí podávat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky, (viz bod 4.4). Jestliže se nelze podání Primovistu vyhnout, je nutno, aby dávka nepřevýšila 0,025 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce Primovistu opakovat dříve, než interval mezi injkcemi dosáhne alespoň 7 dní.

- **Pacienti s poruchou funkce jater**

Úprava dávkování není nutná.

- **Pediatrická populace**

Bezpečnost a účinnost přípravku Primovist u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1.

- **Starší pacienti (ve věku 65 let a více):**

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Musí být dodržována obvyklá bezpečnostní opatření pro MRI, např. nevyšetřovat pacienty s kardiostimulátory nebo s feromagnetickými implantáty.

Diagnostické postupy, zahrnující použití kontrastních látek, by měly být prováděny pod vedením lékaře, který má praktické zkušenosti a důkladné znalosti o požadovaném vyšetření.

Po injekci by pacient měl být nejméně 30 minut pod dohledem, protože zkušenost s kontrastními látkami ukazuje, že většina nežádoucích účinků se vyskytuje v tomto intervalu.

- Porucha funkce ledvin

Před podáním Primovistu se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Byly hlášeny případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů s akutní nebo závažnou chronickou poruchou funkce ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Zvláště ohroženi jsou pacienti podstupující transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF, se Primovist nesmí podávat u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater, nejedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MRI bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání Primovistu může být vhodným postupem k jeho odstranění z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

- Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadoxetátu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů ve věku 65 let a starších screeningové vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

- Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním

Opatrnosti je třeba, je-li Primovist podáván pacientům se závažnými kardiovaskulárními obtížemi, protože do této doby jsou dostupné pouze omezené údaje.

Primovist by neměl být používán u pacientů s nekorigovanou hypokalemií.

Primovist by měl být používán se zvláštní opatrností u pacientů

- se známým syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu nebo s výskytem syndromu vrozeného dlouhého QT intervalu v rodinné anamnéze
- se známým předchozím výskytem arytmií při léčbě léky prodlužujícími srdeční repolarizaci
- kteří v současné době užívají léky, o kterých je známo, že prodlužují srdeční repolarizaci, např. antiarytmika III. třídy, (např. amiodaron, sotalol).

Primovist může způsobit přechodné prodloužení QT intervalu u jednotlivých pacientů (viz bod 5.3).

- Hypersenzitivita

Je známo, že po podání kontrastních látek na bázi gadolinia, užívaných při MRI, se vzácně vyskytují alergii podobné reakce, včetně šoku. Většina těchto reakcí se vyskytuje do půl hodiny po podání kontrastní látky. Nicméně stejně jako u jiných kontrastních látek této třídy se vzácně mohou vyskytnout i opožděné reakce s odstupem hodin i dní od podání kontrastní látky.

Medikace k léčbě hypersenzitivních reakcí a stejně tak prostředky k poskytnutí okamžité pomoci musí být připraveny.

Riziko výskytu hypersenzitivních reakcí je vyšší v případě:

- předchozí reakce na kontrastní látky,
- bronchiálního astmatu v anamnéze,
- alergických onemocnění v anamnéze.

U pacientů se sklonem k alergii (zvláště v případě, kdy se v minulosti výše uvedené stavy vyskytly) musí být rozhodnutí o použití Primovistu podloženo obzvláště pečlivým zvážením poměru přínosu-rizika.

Reakce z přecitlivělosti mohou být intenzivnější u pacientů užívajících beta-blokátory, zejména pokud mají bronchiální astma. Je třeba mít na paměti, že pacienti užívající beta-blokátory nemusejí odpovídat na standardní léčbu reakcí z přecitlivělosti pomocí beta-agonistů.

Pokud se reakce z přecitlivělosti objeví, injekce kontrastní látky musí být okamžitě přerušena.

- Lokální nesnášenlivost

Nitrosvalovému podání je třeba se důsledně vyhnout, protože může způsobit lokální intoleranci včetně ložiskové nekrózy (viz bod 5.3).

Akumulace v organismu

Po podání dinatrium-gadoxetátu se gadolinium může ukládat v mozku a jiných tělesných tkáních (kostech, játrech, ledvinách, kůži) a v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Klinické důsledky nejsou známy. Možné diagnostické výhody použití dinatrium-gadoxetátu u pacientů, u nichž jsou nutná opakovaná vyšetření, je třeba zvážit s ohledem na potenciální depozici gadolinia v mozku a jiných tkáních.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,7 mg sodíku na ml, což odpovídá 0,585 % WHO doporučené maximální denní dávky 2 g sodíku pro dospělé osobu (4,1% (82 mg) na základě množství podaného osobě vážící 70 kg). Dávkování je 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k možnosti, že transport gadoxetátu do jater je zprostředkováván pomocí přenašečů OATP, není možné vyloučit, že účinné inhibitory OATP mohou způsobit lékovou interakci, mající za následek snížení kontrastního účinku v játrech. Nicméně žádná klinická data, která by podporovala tuto teorii, uveřejněna nebyla. Studie interakcí se zdravými dobrovolníky ukázala, že současné podání erythromycinu neovlivnilo účinnost ani farmakokinetiku Primovistu. Žádné další klinické studie na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny.

- Vliv zvýšené hladiny bilirubinu a feritinu u pacientů

Zvýšení hladiny bilirubinu a feritinu může omezit kontrastní účinek Primovistu v játrech (viz bod 5.1).

- Ovlivnění diagnostických testů

Stanovení železa v séru pomocí komplexometrických metod (např. komplexační metoda s ferrocinem) může přinést falešné hodnoty do 24 hodin po vyšetření Primovistem kvůli volné vazebné složce obsažené v roztoku kontrastní látky.

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Údaje o podávání kontrastních látek obsahujících gadolinium těhotným ženám jsou omezené. Gadolinium může prostupovat placentou. Není známo, zda expozice gadolinium souvisí s nežádoucími účinky na plod.

Studie provedené na zvířatech odhalily reprodukční toxicitu po opakovaném podávání vysokých dávek (viz bod 5.3). Primovist se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití gadoxetátu.

Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání Primovistu v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly poškození fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Primovist nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

- Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil Primovistu je podložen daty z klinických studií, které byly prováděny s více než 1 900 pacienty a z post-marketingového sledování.

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky ($\geq 0,5\%$) jsou u pacientů po podání Primovistu nauzea, bolest hlavy, pocit horka, zvýšení krevního tlaku, bolest zad a závrať.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se u pacientů po podání Primovistu vyskytuje, je anafylaktoidní šok.

Ve vzácných případech byly pozorovány opožděné alergické reakce (po hodinách až po několika dnech).

Většina nežádoucích účinků byla přechodná a mírné nebo střední intenzity.

- Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, pozorované po Primovistu, jsou uvedeny v tabulce níže. Jsou popsány podle tříd orgánových systémů (MedDRA klasifikace verze 12.1). K popisu jednotlivých reakcí, jejich symptomů a souvisejících stavů jsou použity nejvhodnější termíny dle MedDRA.

Nežádoucí účinky přípravku, popsané v rámci klinických studií, jsou klasifikovány dle jejich frekvence výskytu. Skupiny frekvencí výskytu jsou definovány dle následující konvence:

časté : $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$.
Nežádoucí účinky, zaznamenané pouze během post-marketingového sledování a pro které frekvence výskytu není známa, jsou uvedeny jako „Není známo“.

V každé skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo během post-marketingového sledování u pacientů, kterým byl Primovist podán

Třídy orgánových systémů (MedDra)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita/anafylaktoidní reakce (např. šok*, hypotenze, faryngolaryngeální edém, urtikarie, otok obličeje, rinitida, konjunktivitida, bolest břicha, hypestezie, kýchání, kašel, bledost)
Poruchy nervového	Bolesti	Vertigo	Třes	Neklid

Třídy orgánových systémů (MedDra)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
systemu	hlavy	Závratě Dysgeuzie Parestezie Parosmie	Akatizie	
Srdeční poruchy			Raménková blokáda Palpitace	Tachykardie
Cévní poruchy		Zvýšení krevního tlaku, Zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Respirační poruchy, (Dušnost*, Dechová tíseň)		
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení Sucho v ústech	Orální diskomfort Hypersekrece slin	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Svědění**	Makulopapulární vyrážka Hyperhidróza	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolesti zad		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolesti na hrudníku Reakce v místě injekce (různé typy reakcí) *** Pocit horka Zimnice Únava Abnormální pocity	Nepohodlí Malátnost	

* Byly hlášeny život ohrožující nebo fatální případy. Tato hlášení pochází z post-marketingového sledování.

** Svědění (generalizovaný pruritus, svědění očí)

*** Reakce v místě aplikace (různé typy) zahrnují následující: extravazace v místě injekce, pálení v místě injekce, pocit chladu v místě injekce, podráždění v místě injekce a bolest v místě injekce.

Popis určitých nežádoucích účinků

V klinických studiích byly hlášeny následující laboratorní změny jako zvýšení hladiny železa v séru, zvýšená hladina bilirubinu, zvýšení hladin jaterních transamináz, pokles hladiny hemoglobinu, zvýšená amyláza, leukocyturie, hyperglykemie, zvýšení hladiny albuminu v moči, hyponatremie, zvýšení hladiny anorganického fosfátu, pokles hladin bílkovin v séru, leukocytóza, hypokalemie a zvýšené hladiny LDH. EKG bylo v průběhu klinických studií

sledováno pravidelně, u některých pacientů bylo pozorováno přechodné prodloužení intervalu QT bez spojení s nežádoucími klinickými příhodami.

Byly hlášeny případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po jiných kontrastních přípravcích obsahujících gadolinium (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Žádný případ předávkování nebyl hlášen a nejsou tedy popsány žádné příznaky.

Jednotlivé dávky Primovistu byly, do dávky až do 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) tělesné hmotnosti, tolerovány dobře.

V klinických studiích byla u omezeného počtu pacientů zkoušena dávka 2,0 ml/kg tělesné hmotnosti (0,5 mmol/kg). U těchto pacientů byla shledána vyšší četnost nežádoucích příhod, ale žádný nový nežádoucí účinek.

Dojde-li k náhodnému předávkování, pacient by měl být pečlivě sledován včetně monitorování srdeční činnosti. V tomto případě je možný vznik prodloužení QT intervalu (viz bod 5.3).

Primovist může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

- Mechanismus účinku

Primovist je paramagnetická kontrastní látka pro zobrazení magnetickou rezonancí.

Zesílení kontrastního účinku je zprostředkováno dinatrium-gadoxetátem (GdEOB DTPA), iontovým komplexem, který obsahuje gadolinium (III) a ligand kyselinu etoxybenzyl-diethylentriamin-pentaoctovou (EOB-DTPA). Při T1-váženém skenování, v rámci protonové magnetické rezonance indukuje gadoliniový ion zkracování relaxačního času spinové matrice excitovaných atomových jader. To vede ke zvýšení intenzity signálu a tedy ke zvýšení kontrastu obrazu některých tkání.

- Farmakodynamické účinky

Dinatrium-gadoxetát vede k výraznému zkrácení relaxačního času a to dokonce v nízkých koncentracích. Při pH 7, síle magnetického pole 0,47 T a 40°C je relaxivita (r_1) (daná vlivem na relaxační čas (T_1) spinové matrice protonů v plazmě) přibližně 8,18 l/mmol/s a relaxivita (r_2) (daná vlivem na relaxační čas (T_2) spinové matrice) je přibližně 8,56 l/mmol/s. Při 1,5 T a 37°C jsou odpovídající relaxivity v plazmě $r_1 = 6,9$ l/mmol/s a $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaxivita vykazuje slabou inverzní závislost na síle magnetického pole.

EOB-DTPA vytváří s paramagnetickým gadoliniovým iontem stabilní komplex s mimořádně vysokou termodynamickou stabilitou ($\log K_{GdI} = -23,46$). Gd-EOB-DTPA je ve vodě vysoce rozpustná, hydrofilní sloučenina s rozdělovacím koeficientem mezi n-butanol a pufr přibližně 0,011 při pH 7,6. Vzhledem k tomu, že dinatrium-gadoxetát je z jedné poloviny tvořen lipofilní skupinou etoxybenzylem, vykazuje bifázický model účinku: v první fázi je po injekci bolusu distribuován do extracelulárního prostoru a ve druhé fázi je selektivně absorbován hepatocyty. Relaxivita r_1 v jaterní tkáni je přibližně 16,6 l/mmol/s (při 0,47 T) a to má za následek zvýšení intenzity signálu jaterní tkáně. Následně je dinatrium-gadoxetát vylučován žlučí.

Léze s žádnou nebo s minimální funkcí hepatocytů (cysty, metastázy, většina hepatocelulárních karcinomů) Primovist neakumulují. Dobře diferencovaný hepatocelulární karcinom může obsahovat funkční hepatocyty, může tedy ukázat určité zvýraznění ve fázi zobrazení hepatocytů. Ke stanovení správné diagnózy jsou tudíž nutné další klinické údaje. V klinicky relevantních koncentracích nevykazuje látka s enzymy žádné významné inhibiční interakce.

- Zobrazení

Po vstříknutí bolusu Primovistu je při dynamickém zobrazení během arteriální, portální a rovnovážné fáze využito přechodných rozdílů ve zvýraznění obrazu v různých jaterních lézích jako základu pro radiologickou charakterizaci lézí.

Kontrastní zvýraznění jaterního parenchymu během hepatocytové fáze umožňuje určení počtu ložisek, jejich distribuci v segmentech, jejich zviditelnění a zaměření, což zlepšuje jejich diagnostiku. Diferenciální vzorec zvýraznění/vyplavení z jaterní léze přispívá k informacím z dynamické fáze.

Opožděná (hepatocytová) fáze může být vyšetřována 20 minut po injekci v zobrazovacím intervalu trvajícím nejméně 120 minut. Výsledky klinických studií ukazují, že diagnostická i technická účinnost je ve 20. minutě po injekci jen nepatrně vyšší než v 10. minutě po injekci.

Zobrazovací interval je zkrácen na 60 minut u pacientů vyžadujících hemodialýzu a u pacientů se zvýšenými hodnotami bilirubinu (> 3 mg/dl).

Vylučování Primovistu játry vede ke zvýraznění biliárních struktur.

Fyzikálně-chemické vlastnosti roztoku Primovistu připraveného k použití jsou následující:

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

- **Pediatrická populace**

Byla provedena observační studie u 52 pediatrických pacientů (ve věku > 2 měsíce a < 18 let). Pacienti byli podrobeni vyšetření jater pomocí MR s použitím Primovistu za účelem detekce suspektních nebo známých fokálních jaterních lézí. Další diagnostické informace byly získány, když byly porovnány výsledky MR bez kontrastní látky samotné s kombinací MR bez kontrastní látky a MR s kontrastní látkou. Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky, nebyla ale nalezena souvislost s použitím Primovistu. Vzhledem k retrospektivnímu charakteru studie a malému vzorku populace ve studii nelze jasně zhodnotit účinnost a bezpečnost v této populaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- **Distribuce**

Po intravenózním podání byl časový profil koncentrací Gd-EOB-DTPA určen biexponenciálním rozkladným modelem.

Gd-EOB-DTPA se distribuuje v extracelulárním prostoru (distribuční objem v rovnovážném stavu je kolem 0,21 l/kg).

Látka vykazuje jen slabou vazbu na bílkoviny (méně než 10 %).

Sloučenina difunduje placentální bariérou jen v malé míře.

Dinatrium-gadoxetát je lineární kontrastní látka obsahující gadolinium (GdCA). Studie prokázaly, že po expozici těmto látkám se gadolinium ukládá v organismu. K retenci dochází v mozku a jiných tkáních a orgánech. Po podání lineárních GdCA to může v závislosti na výši dávky vyvolat zvýšení intenzity signálu T1-váženého zobrazení v mozku, zejména v nucleus dentatus, globus pallidus a v thalamu. Zvýšení intenzity signálu a neklinické údaje dokazují, že lineární GdCA uvolňují gadolinium.

- **Biotransformace**

Dinatrium-gadoxetát není metabolizován.

- **Eliminace**

Gd-EOB-DTPA je stejnou měrou eliminována ledvinami a hepatobiliárním systémem. Eliminační poločas Gd-EOB-DTPA byl přibližně 1,0 hodinu. Farmakokinetika byla lineárně závislá na dávce až do výše dávky 0,4 ml/kg (100 μmol/kg).

Celková sérová clearance (Cl_{tot}) byla určena kolem 250 ml/min, zatímco ledvinná clearance (Cl_r) odpovídá zhruba 120 ml/min.

- Charakteristiky pro zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (ve věku 65 let a vyšším)

V souladu se změnou fyziologických funkcí ledvin, ke které dochází s věkem, byla u starších osob, ve věku 65 a vyšším, plazmatická clearance dinatrium-gadoxetátu redukována z 210 ml/min (zjišťovaná u mladších osob) na 163 ml/min. U starších osob bylo pozorováno zvýšení terminálního poločasu a systémové expozice (2,3 h a 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, oproti odpovídajícím hodnotám 1,6 h and 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Renální exkrece byla kompletně dokončena po 24 h u všech osob, nebyl pozorován žádný rozdíl mezi mladšími a staršími zdravými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí jater pozorováno mírné až střední zvýšení plazmatické koncentrace, eliminačního poločasu a renální exkrece, stejně jako snížení hepatobiliární exkrece. Nebyly však pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v zesílení signálu z jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater, zejména u pacientů s abnormálně vysokými hladinami sérového bilirubinu ($> 3 \text{ mg/dl}$), byla křivka AUC zvýšena na 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ oproti hodnotě 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, která byla zjištěna v kontrolní skupině. Poločas eliminace byl zvýšený na 2,6 h oproti 1,8 h, který byl zjištěn v kontrolní skupině. Hepatobiliární exkrece výrazně poklesla na 5,7 % podané dávky. U těchto pacientů také dochází k redukcí zesílení signálu jater.

U pacientů s konečným stadiem renálního selhání je AUC zvýšena 6násobně na přibližně 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ a terminální poločas je prodloužený na přibližně 20 h. Hemodialýza zvýšila clearance dinatrium-gadoxetátu (viz bod 4.4). Během průměrné aplikace hemodialýzy, která trvá okolo 3 hodin, je hemodialýzou odstraněno kolem 30 % dávky dinatrium-gadoxetátu, jestliže začne 1 hodinu po injekci. Navíc se ukázalo, že kromě clearance pomocí dialýzy, je u těchto pacientů významná část podané dávky dinatrium-gadoxetátu vylučována biliární cestou, přibližně 50 % je vyloučeno se stolicí během 4 dnů (rozmezí 24,6 až 74,0 %, $n=6$ pacientů).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií akutní a chronické toxicity a genotoxicity a kontaktně senzitivizujícího potenciálu, neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

- Ovlivnění srdce

Při telemetrickém vyšetření psů při plném vědomí bylo pozorováno malé a přechodné prodloužení intervalu QT při nejvyšší zkoumané dávce 0,5 mmol/kg, která představuje 20násobek dávky pro člověka. Při vysokých koncentracích Gd-EOB-DTPA blokoval HERG kanály a prodloužoval trvání akčního potenciálu v izolovaných papilárních svalech morčete. To naznačuje možnost, že předávkování Primovistem by mohlo vyvolat prodloužení intervalu QT.

Ve farmakologických studiích bezpečnosti nebyly pozorovány žádné nálezy na jiných orgánových systémech.

- Reprodukční toxicita a kojení

Ve studii embryotoxicity prováděné na králících byl pozorován zvýšený počet postimplantačních ztrát a zvýšená četnost potratů po opakovaném podávání 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, což představuje 25,9násobek (vztaženo na plochu povrchu těla) nebo přibližně 80násobek (vztaženo na tělesnou hmotnost) doporučené dávky pro člověka.

U potkanů během laktace bylo do mléka vyloučeno méně než 0,5 % intravenózně podané dávky (0,1 mmol/kg) radioaktivně značeného gadoxetátu. Po perorálním podání byla u potkanů absorpce velmi malá v množství 0,4%.

Údaje o juvenilních zvířatech

Studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání u novorozených a juvenilních potkanů se kvalitativně nelišily od pozorovaných dospělých potkanů, ale juvenilní jsou citlivější.

- Lokální snášenlivost

Reakce z lokální nesnášenlivosti byly pozorovány pouze po intramuskulárním podání Gd-EOB-DTPA.

- Kancerogenita

Žádné studie kancerogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

trinatrium-kaloxetát
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
hydroxid sodný (k úpravě pH)
trometamol
voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto přípravek Primovist nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let (skleněné předplněné stříkačky)
3 roky (plastové předplněné stříkačky).

Přípravek musí být použit ihned po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněné stříkačky: 10 ml předplněné stříkačky z bezbarvého skla typu I (PhEur) potaženého silikonem, chlorbutylový uzávěr potažený silikonem, chlorbutylová zátka, polysulfonový adapter Luer Lock a polypropylenový bezpečnostní kryt.

Plastové stříkačky: 10 ml předplněné stříkačky z bezbarvého cykloolefinového polymeru se zalamovacím uzávěrem z termoplastického elastomeru, uzavřené brombutylovým pístem potaženým silikonem.

- Velikosti balení:

1, 5 a 10 x 5 ml (v 10 ml předplněné stříkačce)

1, 5 a 10 x 7,5 ml (v 10 ml předplněné stříkačce) (pouze skleněné)

1, 5 a 10 x 10 ml (v 10 ml předplněné stříkačce)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Vizuální kontrola

Tento léčivý přípravek je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Před podáním musí být vizuálně zkontrolován.

Primovist nesmí být podáván v případě výrazných barevných změn, při výskytu částic pevné látky nebo při porušeném obalu.

- Způsob použití

Předplněná stříkačka musí být vyjmuta z obalu a připravena k injekci bezprostředně před vyšetřením. Zátka z předplněné stříkačky musí být odstraněna až těsně před použitím.

- Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Oddělitelnou část štítku z předvyplněných stříkaček je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1,

51373 Leverkusen,
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

48/178/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 11. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 4. 2024