

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Primovist, 0,25 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,25 mmol disodu gadoksetynianu (disodu Gd-EOB-DTPA), co odpowiada 181,43 mg disodu gadoksetynianu.

1 ampułkostrzykawka z 5,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 907 mg disodu gadoksetynianu,
1 ampułkostrzykawka z 7,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1361 mg disodu gadoksetynianu,
1 ampułkostrzykawka z 10,0 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1814 mg disodu gadoksetynianu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 11,7 mg sodu/ ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka.

Przejrzysty, bezbarwny lub jasnożółty płyn, bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Primovist jest środkiem kontrastowym przeznaczonym do wykrywania zmian ogniskowych w wątrobie. Przy T1-zależnym obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MR) dostarcza informacje na temat zmian chorobowych.

Produkt leczniczy Primovist należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. magnetic resonance imaging, MRI) bez wzmocnienia kontrastowego oraz gdy wymagane jest obrazowanie w fazie opóźnionej.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki w postaci roztworu do wstrzykiwań, do podania dożylnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Produkt leczniczy Primovist jest gotowym do użycia wodnym roztworem, który może być podawany bez rozcieńczenia, dożylnie, w postaci bolusa z szybkością około 2 ml/s. Po wstrzyknięciu środka kontrastowego kaniulę należy przepłukać jałowym roztworem 9 mg/ml (0,9%) soli fizjologicznej. Szczegółowe informacje na temat obrazowania, patrz punkt 5.1.

Dodatkowe instrukcje, patrz punkt 6.6.

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą wzmocnienie kontrastowe wystarczające dla celów diagnostycznych. Dawkę należy obliczyć w oparciu o masę ciała pacjenta. Nie powinna ona przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Primovist:

Dorośli:

0,1 ml produktu leczniczego Primovist na kilogram masy ciała.

Podanie wielokrotne:

Brak klinicznych danych dotyczących podania wielokrotnego produktu leczniczego Primovist.

Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Primovist u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie po przeszczepie wątroby, chyba że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna w badaniu MR, a dla której zobrazowania niezbędne jest wystąpienie efektu wzmocnienia pokontrastowego (patrz punkt 4.4). Jeżeli nie można uniknąć zastosowania produktu leczniczego Primovist, wówczas dawka nie powinna być większa niż 0,025 mmol/kg masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jednokrotnego podania podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących podawania wielokrotnego, wstrzyknięcie produktu leczniczego Primovist nie powinno się powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Primovist u pacjentów poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisane są w punkcie 5.1.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy przestrzegać ogólnych zasad bezpieczeństwa obowiązujących podczas obrazowania metodą MR, takich jak wykluczenie z badania osób z rozrusznikami serca i implantami z materiałów o właściwościach ferromagnetycznych.

Badania diagnostyczne z wykorzystaniem środków kontrastowych należy wykonywać pod nadzorem odpowiednio przeszkolonego lekarza, który gruntownie zna wykonywaną procedurę.

Pacjenta należy obserwować, przez co najmniej 30 minut po wstrzyknięciu produktu leczniczego, ponieważ dane dotyczące podawania środków kontrastowych wskazują, że w tym czasie występuje większość działań niepożądanych.

Zaburzenia czynności nerek

Przed podaniem produktu leczniczego Primovist zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. *Nephrogenic systemic fibrosis*, NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu leczniczego Primovist, należy unikać stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie po przeszczepie wątroby, chyba, że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna w badaniu MR, a dla której zobrazowania konieczne jest wystąpienie efektu wzmocnienia pokontrastowego.

Hemodializa zaraz po podaniu produktu leczniczego Primovist może ułatwić usunięcie produktu leczniczego Primovist z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadoksetynianu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych pod kątem możliwości wystąpienia zaburzeń czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi

Należy zachować ostrożność, stosując Primovist u pacjentów z ciężkimi schorzeniami sercowo-naczyniowymi, ponieważ dane zebrane do tej pory są ograniczone.

Nie należy stosować produktu leczniczego Primovist u pacjentów z nieskorygowaną hipokaliemią.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Primovist, jeśli:

- u pacjenta lub w jego rodzinie stwierdzono wrodzony zespół wydłużonego odstępu QT,
- u pacjenta występowały w przeszłości zaburzenia rytmu po zastosowaniu leków wydłużających repolaryzację serca,
- pacjent przyjmuje leki wydłużające repolaryzację serca, takie jak, np. leki przeciwarytmiczne III klasy (np. amiodaron, sotalol).

Produkt leczniczy Primovist może powodować przemijające wydłużenie odstępu QT w indywidualnych przypadkach (patrz punkt 5.3).

Nadwrażliwość

Po podaniu środków kontrastowych do obrazowania metodą MR zawierających gadolin rzadko występują odczyny podobne do reakcji alergicznych, w tym wstrząs. Większość tych reakcji występuje w ciągu pół godziny po podaniu środka kontrastowego. Jednak, podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych tej klasy, po upływie kilku godzin do kilku dni mogą, w rzadkich przypadkach, wystąpić reakcje opóźnione. Przed podaniem środków kontrastowych należy się upewnić, że istnieje możliwość łatwego zastosowania odpowiednich środków przeznaczonych do resuscytacji i leczenia reakcji nadwrażliwości.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest wyższe u pacjentów:

- z reakcją alergiczną na środek kontrastowy w wywiadzie,
- z astmą oskrzelową w wywiadzie,
- z zaburzeniami alergicznymi w wywiadzie.

U pacjentów, u których występuje skłonność do reakcji alergicznych (w szczególności u pacjentów z wyżej wymienionymi czynnikami ryzyka w wywiadzie) decyduje o zastosowaniu produktu leczniczego Primovist należy podejmować po szczególnie starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Reakcje nadwrażliwości mogą być nasilone u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne, szczególnie, jeśli współwystępuje u nich astma oskrzelowa. Należy wziąć pod uwagę, że pacjenci stosujący beta-adrenolityki mogą wykazywać oporność na typowe leczenie reakcji nadwrażliwości za pomocą beta-mimetyków.

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości, należy natychmiast wstrzymać wstrzykiwanie środka kontrastowego.

Nietolerancja miejscowa

Podanie środka kontrastowego domięśniowo może spowodować wystąpienie miejscowej reakcji nietolerancji, w tym martwicy ogniskowej, dlatego trzeba bezwzględnie unikać takiej sytuacji (patrz punkt 5.3).

Kumulacja w organizmie

Po podaniu produktu disodu gadoksetynianu gadolin może odkładać się w mózgu i innych tkankach organizmu (kościach, wątrobie, nerkach, skórze) oraz może powodować zależne od dawki wzmocnienie intensywności sygnału w mózgu widoczne w obrazie T1-zależnym, szczególnie w jądrze zębatym, gałce bladej i wzgórzu. Konsekwencje kliniczne nie są znane. Należy rozważyć możliwe korzyści diagnostyczne wynikające ze stosowania produktu disodu gadoksetynianu u pacjentów, którzy wymagają wielokrotnego przeprowadzania badań obrazowych, wobec potencjalnego odkładania się gadolinu w mózgu i innych tkankach.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 11,7 mg sodu w 1 ml, co odpowiada 0,585% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej (4,1% (82 mg) w oparciu o ilość podawaną osobie o masie ciała 70 kg). Dawka wynosi 0,1 ml/kg masy ciała.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ w transporcie gadoksetynianu do wątroby mogą pośredniczyć polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP), nie można wykluczyć, że silne inhibitory OATP mogą powodować interakcje lekowe i w ten sposób zmniejszać efekt wzmocnienia pokontrastowego miąższu wątroby. Nie przedstawiono jednak danych klinicznych potwierdzających tę teorię.

W badaniu dotyczącym interakcji wśród osób zdrowych wykazano, że jednoczesne podanie erytromycyny nie wpływa na skuteczność i parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Primovist. Nie przeprowadzono dalszych badań nad interakcją z innymi produktami leczniczymi.

Wpływ zwiększonego stężenia bilirubiny lub ferrytyny u pacjentów

Zwiększone stężenie bilirubiny lub ferrytyny może osłabić efekt wzmocnienia pokontrastowego produktu leczniczego Primovist (patrz punkt 5.1).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Oznaczanie stężenia żelaza w surowicy z użyciem metod kompleksometrycznych (np. metoda kompleksowania z ferrocyną) może wykazywać błędne wartości przez 24 godziny od badania przeprowadzonego z użyciem produktu leczniczego Primovist, z uwagi na obecność wolnego związku kompleksującego w roztworze środka kontrastowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gadoksetynianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po wielokrotnym zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Primovist nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadoksetynianu.

Karmienie piersią

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę, ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Primovist.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały uszkadzającego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Primovist nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Primovist opiera się na danych pochodzących z badań klinicznych z udziałem ponad 1 900 pacjentów oraz z obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 0,5\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Primovist należą nudności, bóle głowy, uczucie gorąca, podwyższenie ciśnienia tętniczego, ból pleców i zawroty głowy.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zaobserwowanym u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Primovist jest wstrząs anafilaktoidalny.

Rzadko obserwuje się opóźnione reakcje alergiczne (występujące w ciągu następnych godzin lub kilku dni).

Większość działań niepożądanych była przejściowa i miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabela zawierająca wykaz działań niepożądanych

W zamieszczonej poniżej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane po przyjęciu produktu leczniczego Primovist. Pogrupowano je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (MedDRA, wersja 12.1). Do opisu określonego działania, jego synonimów oraz powiązanych stanów użyto najodpowiedniejszych określeń ze słownika MedDRA.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ramach badań klinicznych pogrupowano zgodnie z ich częstością występowania. Grupy częstości określono zgodnie z następującą konwencją: często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$. Działania niepożądane produktu leczniczego, które wykryto wyłącznie podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz których częstości występowania nie oszacowano, wymieniono jako „nie znane”.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Zdarzenia niepożądane zaobserwowane w ramach badań klinicznych lub w trakcie badań po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Primovist.

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość/ reakcje rzekomoanafilaktyczne (np. wstrząs*, niedociśnienie, obrzęk gardła i krtani pokrzywka, obrzęk twarzy, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, ból brzucha, niedoczulica, kichanie, kaszel, bladeść)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Parestezje Zaburzenia węchu	Drżenie Aktyzja	Niepokój
Zaburzenia serca			Blok odnogi pęczka Hisa Kołatanie serca	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe		Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi Zaczerwienienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Zaburzenia oddechowe (duszność*, niewydolność oddechowa)		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty Suchość w ustach	Dyskomfort w ustach Zwiększone wydzielanie śliny	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd**	Wysypka grudkowo-plamista Nadmierne pocenie się	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców		

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Ból w klatce piersiowej Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju)*** Uczucie gorąca Dreszcze Zmęczenie Złe samopoczucie	Niepokój Osłabienie	

* zagrożenie życia i (lub) przypadki zakończone zgonem. Te zgłoszenia pochodzą z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

** świąd (uogólniony świąd, swędzenie oczu).

*** reakcje w miejscu wstrzyknięcia (różnego rodzaju), na które składają się: wstrzyknięcie pozanaczyniowe, uczucie ciepła, zimna, podrażnienia lub bólu w miejscu wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych donoszono o zmianach w wynikach badań laboratoryjnych takich jak: zwiększone stężenie żelaza w surowicy, zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych, zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększona aktywność amylazy, leukocyturia, hiperglikemia, zwiększone stężenie albuminy w moczu, hiponatremia, zwiększone stężenie fosforanów nieorganicznych, zmniejszone stężenie białka w osoczu, leukocytoza, hipokaliemia, zwiększona aktywność LDH. W badaniach klinicznych regularnie wykonywano badanie EKG i u niektórych pacjentów obserwowano przemijające wydłużenie odstępu QT bez znaczenia klinicznego.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania innych produktów leczniczych zawierających gadolin (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doniesień o przypadkach przedawkowania i nie można opisać jego objawów.

Pojedyncze dawki produktu leczniczego Primovist dochodzące do 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) mc. były dobrze tolerowane.

Na etapie badań klinicznych obejmujących ograniczoną liczbę pacjentów, u których oceniano podanie środka kontrastowego w dawce 2,0 ml/kg mc. (0,5 mmol/kg mc.), odnotowano częstsze występowanie działań niepożądanych, ale w tej grupie nie opisano nowych działań niepożądanych.

W przypadku dużego, niezamierzonego przedawkowania należy poddać pacjenta uważnej obserwacji, obejmującej również monitorowanie czynności serca. W takich przypadkach może dojść do wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Primovist można usunąć za pomocą hemodializy. Jednak brak jest dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczny środek kontrastowy, kod ATC: V08CA10

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Primovist jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym przeznaczonym do badań MR.

Działanie zwiększające kontrastowość wywiera gadoksetynian (Gd EOB DTPA) – kompleks jonowy składający się z gadolinu (III) oraz ligandu – kwasu etoksybenzylodietylenotriaminopentaoctowego (EOB-DTPA). Przy T1-zależnym obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego wywołane przez jon gadolinu skrócenie czasu relaksacji typu spin-siatka wzbudzonych jąder atomowych prowadzi do wzmocnienia intensywności sygnału i w konsekwencji do wzmocnienia kontrastowości pewnych tkanek.

Skutki działania farmakodynamicznego

Disodu gadoksetynian powoduje wyraźne skrócenie czasów relaksacji nawet w niskich stężeniach. Przy pH równym 7, w polu magnetycznym o indukcji 0,47 T i w temperaturze 40 °C relaksacyjność (r_1) – określona poprzez wpływ na czas relaksacji spin-siatka (T_1) protonów w osoczu – wynosi około 8,18 l/mmol/s, a relaksacyjność (r_2) – określona poprzez wpływ na czas relaksacji typu spin-spin (T_2) protonów – wynosi około 8,56 l/mmol/s/. Przy indukcji pola wynoszącej 1,5 T i temperaturze 37 °C relaksacyjności w osoczu wynoszą odpowiednio $r_1 = 6,9$ l/mmol/s oraz $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaksacyjność wykazuje nieznaczną odwrotną zależność względem indukcji pola magnetycznego.

EOB-DTPA tworzy stabilny kompleks z paramagnetycznym jonem gadolinu o niezwykle wysokiej stabilności termodynamicznej ($\log K_{Gd} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA jest dobrze rozpuszczalną w wodzie, hydrofilną cząsteczką o współczynniku podziału między n-butanolem oraz buforem o pH 7,6 wynoszącym około 0,011. Ze względu na lipofilność grupy etoksybenzylowej disodu gadoksetynian wykazuje dwufazowy mechanizm działania: najpierw ulega dystrybucji w przestrzeni zewnątrzkomórkowej po wstrzyknięciu bolusa, a następnie jest selektywnie wychwytywany przez hepatocyty. Relaksacyjność r_1 w tkance wątroby wynosi 16,6 l/mmol/s (przy indukcji 0,47 T), co powoduje wzmocnienie intensywności sygnału tkanki wątroby. Następnie disodu gadoksetynian jest wydzielany do żółci.

Zmiany w wątrobie wykazujące brak lub bardzo małą czynność hepatocytów (torbiele, przerzuty nowotworowe, większość przypadków raka wątrobowokomórkowego) nie będą gromadziły produktu leczniczego Primovist. Zmiany nowotworowe zbudowane z wysoko zróżnicowanych komórek wątroby mogą wykazywać obecność czynnych hepatocytów i charakteryzować się pewnym stopniem wzmocnienia w fazie obrazowania hepatocytów. Dlatego do ustalenia prawidłowego rozpoznania potrzebne są dodatkowe informacje kliniczne.

Związek nie wykazuje istotnego działania hamującego enzymy w występujących klinicznie stężeniach.

Obrazowanie

Po dożylnym wstrzyknięciu produktu leczniczego Primovist w bolusie, w procesie dynamicznego obrazowania w fazie tętnicznej, wrotnej oraz w fazie równowagi wykorzystuje się różnice

charakterystyki czasowego wzmocnienia poszczególnych zmian w wątrobie, jako podstawę radiologicznego różnicowania charakteru zmian.

Efekt wzmocnienia pokontrastowego widoczny w miększu wątroby w fazie hepatocytarnej pomaga w rozróżnieniu liczby, rozmieszczenia w zakresie poszczególnych segmentów, w obrazowaniu i odgraniczaniu zmian w wątrobie, poprawiając ich wykrywanie. Różnicowa charakterystyka wzmocnienia/eliminacji środka kontrastowego w zakresie zmian w wątrobie ma udział w informacji uzyskiwanej z fazy dynamicznej.

Faza późna (hepatocytarna) może być oceniana po 20 minutach od wstrzyknięcia środka kontrastowego, przy czym przedział czasowy, w którym może być dokonywane obrazowanie, wynosi co najmniej 120 minut. Wyniki badań klinicznych w zakresie skuteczności diagnostycznej i technicznej wykazują minimalną poprawę skuteczności w warunkach dokonywania badania po 20 minutach od podania środka kontrastowego względem wyników uzyskanych w warunkach wykonywania badania po 10 minutach od podania środka kontrastowego.

U pacjentów wymagających hemodializy oraz u pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny (> 3 mg/dl) przedział czasowy, w którym można dokonać obrazowania, jest skrócony do 60 minut. Wątrobowe wydalanie produktu leczniczego Primovist powoduje wykontrastowanie dróg żółciowych.

Właściwości fizykochemiczne środka kontrastowego Primovist w postaci roztworu gotowego do podania są następujące:

Osmolalność w temperaturze 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Lepkość w temperaturze 37 °C (mPa·s)	1,19
Gęstość w temperaturze 37 °C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Dzieci i młodzież

Badanie obserwacyjne przeprowadzone u 52 pacjentów pediatrycznych (w wieku od 2 miesięcy do 18 lat). Pacjenci byli poddani badaniu wątroby metodą rezonansu magnetycznego z podaniem produktu leczniczego Primovist, do oceny podejrzewanych lub znanych zmian ogniskowych w wątrobie. Dodatkowe informacje diagnostyczne uzyskano porównując nałożone obrazy wątroby wzmocnione podaniem środka kontrastującego oraz nie wzmocnione podaniem środka kontrastującego w rezonansie magnetycznym, w porównaniu do obrazów rezonansu magnetycznego bez wzmocnienia środkiem kontrastującym. Żadne zgłoszone poważne działania niepożądane, w ocenie badacza, nie były związane z zastosowaniem produktu leczniczego Primovist. Ze względu na retrospektywny charakter i małą liczebność w tym badaniu, nie można przedstawić ostatecznego wniosku odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa w tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Stężenie Gd-EOB-DTPA po dożylnym podaniu zmniejszało się wykładniczo.

Gd-EOB-DTPA ulega dystrybucji w przestrzeni pozanaczyniowej (objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 0,21 l/kg).

Związek ten nieznacznie wiąże się z białkami (mniej niż 10%).

W niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową.

Disodu gadoksetynian jest gadolinowym środkiem kontrastowym (GdCA) o budowie liniowej. Badania wykazały, że po dożylnym podaniu GdCA gadolin odkłada się w organizmie, w tym w mózgu oraz w innych tkankach i narządach. W przypadku GdCA o budowie liniowej może to prowadzić do zależnego od dawki wzmocnienia intensywności sygnału w mózgu widocznego w obrazie T1-zależnym, szczególnie w jądrze zębatym, gałce bladej i wzgórzu. Intensywność sygnału zwiększa się, a dane niekliniczne wykazały, że gadolin jest uwalniany z GdCA o budowie liniowej.

Metabolizm

Disodu gadoksetynian nie jest metabolizowany.

Eliminacja

Gd-EOB-DTPA jest eliminowany w równym stopniu przez nerki i wątrobę. Okres połowicznej eliminacji Gd-EOB-DTPA wynosi około 1 godziny. Krzywa farmakokinetyczna wykazuje liniową zależność od dawki – dla dawek wynoszących do 0,4 ml/kg (100 µmol/kg).

Odnotowano, że całkowity klirens z surowicy (Cl_{tot}) wynosi około 250 ml/min, przy czym klirens nerkowy (Cl_r) wynosi około 120 ml/min.

Charakterystyka w poszczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym (w wieku 65 lat i starsi)

Wraz z fizjologicznymi zmianami czynności nerek zachodzącymi z wiekiem klirens osoczowy disodu gadoksetynianu spada z 210 ml/min u pacjentów młodszych do 163 ml/min u pacjentów w wieku podeszłym (w wieku 65 lat i starszych). Końcowy okres półtrwania i ekspozycja ogólnoustrojowa były wyższe u osób w wieku podeszłym (odpowiednio 2,3 h i 197 µmol*h/l w porównaniu z 1,6 h i 153 µmol*h/l). Wydalanie przez nerki kończyło się po 24 godzinach u wszystkich pacjentów i nie stwierdzono pod tym względem różnicy między pacjentami w wieku podeszłym i pacjentami młodszymi.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano nieznaczne oraz umiarkowane zwiększenie wartości stężenia w osoczu, okresu półtrwania i wydalania z moczem, a także spadek wydalania z żółcią w porównaniu ze zdrowymi pacjentami. Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie różnicy pod względem wzmocnienia intensywności sygnału tkanki wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby, szczególnie z nieprawidłowo wysokimi (> 3 mg/dl) stężeniami bilirubiny w osoczu, AUC wzrosło do 259 µmol*h/l w porównaniu z 160 µmol*h/l w grupie kontrolnej. Okres półtrwania wydalania, w grupie kontrolnej, zwiększył się do 2,6 h w porównaniu z 1,8 h. Wydalanie z żółcią ulegało znacznemu spadkowi do 5,7% podanej dawki, a wzmocnienie intensywności sygnału tkanki wątroby było wśród tych pacjentów słabsze.

U pacjentów w stadium schyłkowym niewydolności nerek AUC wzrosło sześciokrotnie do około 903 µmol*h/l, a końcowy okres półtrwania ulegał wydłużeniu do 20 h. Dializowanie krwi zwiększało klirens disodu gadoksetynianu (zob. punkt 4.4). W trakcie przeciętnej sesji dializacyjnej trwającej około 3 godzin i rozpoczynającej się 1 godzinę po podaniu wstrzyknięcia usuwano około 30% dawki disodu gadoksetynianu. Oprócz klirensu za pośrednictwem dializowania istotna część podanej dawki gadoksetynianu jest wydalana u tych pacjentów z żółcią – badania wykazały średnio 50% wydalanie z kałem w ciągu 4 dni (zakres 24,6 do 74,0%, n = 6 pacjentów).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności ostrej i toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Bezpieczeństwo kardiologiczne

U badanych, przytomnych psów zaobserwowano niewielkie i przejściowe wydłużenie odstępu QT przy testowanych dawkach maksymalnych 0,5 mmol/kg, które odpowiadają 20-krotności dawki stosowanej u ludzi. Gd-EOB-DTPA w wysokich stężeniach blokował kanał potasowy HERG, co prowadziło do wydłużenia czasu trwania potencjału czynnościowego w izolowanych mięśniach brodawkowych świnek morskich. To może dowodzić, że w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Primovist może powodować wydłużenie odstępu QT.

Badania nad innymi układami dotyczące bezpieczeństwa farmakologicznego niczego nie wykazały.

Toksyczny wpływ na reprodukcję i laktację

W badaniach dotyczących działania toksycznego na zarodki królicze odnotowano zwiększoną liczbę poronień po zagnieżdzeniu zarodka w macicy oraz zwiększoną częstość poronień po podaniu wielokrotnym Gd-EOB-DTPA w dawce 2,0 mmol/kg, która jest 25,9 raza (w przeliczeniu na powierzchnię ciała) lub około 80 razy (w przeliczeniu na masę ciała) większa od dawki zalecanej u ludzi. U karmiących szczurów, mniej niż 0,5% dawki podanej dożylnie (0,1 mmol/kg) radioaktywnie znakowanego gadoksetynianu przenikało do mleka. Wchłanianie po podaniu doustnym było bardzo niskie i wynosiło 0,4%.

Dane dotyczące młodych zwierząt

Wyniki badań toksyczności pojedynczych i wielokrotnych dawek u noworodków i młodych szczurów nie różniły się jakościowo od obserwowanych u dorosłych szczurów, ale młode osobniki są bardziej wrażliwe.

Tolerancja miejscowa

Miejscowe reakcje nietolerancji obserwowano jedynie po podaniu Gd-EOB-DTPA domięśniowo.

Działanie rakotwórcze

Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trisodu kaloksetynian
Kwas solny rozcieńczony (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Trometamol
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

5 lat (ampułkostrzykawka szklana).
3 lata (ampułkostrzykawka plastikowa).

Produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułkostrzykawki szklane: ampułkostrzykawki o pojemności 10 ml, składające się z cylindra (szkło bezbarwne, silikonowane, Ph. Eur. typ I), tłoka (elastomer chlorobutyłu, silikonowany), nakładki (elastomer chlorobutyłu), łącznika typu Luer oraz polipropylenowej nasadki ochronnej.

Ampułkostrzykawki plastikowe: ampułkostrzykawki o pojemności 10 ml, składające się z bezbarwnego plastikowego cylindra (polimer cykloolefinowy), nakładki (elastomer termoplastyczny), zamykane korkiem (bromobutyłowy silikonowany).

Wielkość opakowań:

1, 5 lub 10 ampułkostrzykawek po 5 ml (w ampułkostrzykawce o pojemności 10 ml)

1, 5 lub 10 ampułkostrzykawek po 7,5 ml (w ampułkostrzykawce o pojemności 10 ml) (tylko szklana ampułkostrzykawka)

1, 5 lub 10 ampułkostrzykawek po 10 ml (w ampułkostrzykawce o pojemności 10 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kontrola

Produkt leczniczy Primovist to klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór. Przed zastosowaniem wygląd produktu leczniczego należy ocenić wizualnie.

Produktu leczniczego Primovist nie należy używać w przypadku stwierdzenia dużego przebarwienia, pojawienia się w nim substancji stałych lub uszkodzenia pojemnika.

Sposób postępowania

Ampułkostrzykawkę należy wyjąć z opakowania i przygotować do wstrzyknięcia bezpośrednio przed badaniem.

Nakładkę należy usunąć z ampułkostrzykawki tuż przed użyciem.

Usuwanie

Całą pozostałość niezużytego środka kontrastowego, należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Zerwaną z ampułkostrzykawki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować zużyta dawkę. Jeżeli stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz dawkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11140

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 grudzień 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lipiec 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.10.2019