

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Primovist[®], 0,25 mmol/mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: gadoksetinska kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mililitar rastvora za injekciju sadrži 0,25 mmol dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline, što odgovara 181,43 mg dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline.

Jedan napunjen injekcioni špric sa 10 mL rastvora za injekciju sadrži 1814 mg dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sadržaj natrijuma je 11,7 mg/mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan do svetložut rastvor, bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Primovist je indikovano za detekciju fokalnih lezija jetre i omogućava informacije o tipu lezija na T1 snimku magnetne rezonance (MRI).

Lek Primovist treba koristiti samo onda kada su dijagnostičke informacije neophodne i ne mogu se dobiti tokom snimanja magnetnom rezonancom bez primene kontrasta i kada su potrebni snimci iz kasne faze.

Ovaj lek je namenjen za dijagnostičku upotrebu i primenjuje se isključivo intravenskim putem.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Lek Primovist je vodeni rastvor spreman za primenu u nerazblaženom stanju kao intravenska bolus injekcija sa brzinom protoka od oko 2 mL/s. Posle primene kontrastnog sredstva, intravensku kanilu treba isprati fiziološkim rastvorom (9 mg/mL tj. 0,9% rastvor natrijum-hlorida).

Za detaljnije informacije o snimanju videti odeljak 5.1.

Za dodatna uputstva videti odeljak 6.6.

Doziranje

U dijagnostičke svrhe treba primeniti najmanju dozu leka Primovist koja omogućava dovoljno kontrastno bojenje snimka. Dozu treba izračunati na osnovu telesne mase pacijenta. Doza ne sme da bude viša od preporučene doze po kilogramu telesne mase, navedene u ovom odeljku.

Preporučena doza leka Primovist

Odrasli

0,1 mL/kg telesne mase.

Ponovljena primena

Nema dostupnih kliničkih informacija o ponovljenoj primeni leka Primovist.

Dodatne informacije za specifične populacione grupe

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Primenu leka Primovist treba izbegavati kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$) i kod pacijenata u perioperativnom periodu transplantacije jetre, osim ukoliko neophodne dijagnostičke informacije nisu dostupne primenom MRI bez pojačanja kontrastnim sredstvom (videti odeljak 4.4). Ako primena leka Primovist ne može da se izbegne, doza ne treba da pređe $0,025 \text{ mmol/kg}$ telesne mase. Tokom dijagnostičke procedure ne treba primeniti više od jedne doze leka Primovist. Zbog nedostatka informacija o ponovljenoj primeni, lek Primovist ne treba ponoviti osim ako je između injekcija proteklo najmanje 7 dana.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Primovist nije ustanovljena kod pacijenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.1.

Stariji pacijenti (starosti 65 i više godina)

Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze. Kod starijih pacijenata treba biti oprezan (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prilikom snimanja magnetnom rezonancom, uobičajene mere opreza moraju biti poštovane, npr. isključivanje osoba sa srčanim *pace-maker*-om i feromagnetnim implantima.

Dijagnostičke procedure koje uključuju korišćenje kontrastnih sredstava treba da se vrše pod nadzorom lekara sa potrebnom obukom i detaljnim znanjem o proceduri koja treba da se sprovede.

Posle primene leka, pacijent mora biti pod nadzorom najmanje 30 min, pošto iskustvo sa kontrastnim sredstvima ukazuje da se neželjena dejstva javljaju u tom vremenskom periodu.

- Oštećenje funkcije bubrega

Pre primene leka Primovist, mora da se uradi skrining svih pacijenata na postojanje poremećaja bubrežne funkcije na osnovu laboratorijskih testova.

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) u vezi sa primenom nekih kontrastnih sredstava, koja sadrže gadolinijum, kod pacijenata sa akutnim ili hroničnim, teškim poremećajem bubrežne funkcije ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Pacijenti kojima je potrebno uraditi transplantaciju jetre su pod posebnim rizikom, jer je pojava akutnog otkazivanja bubrega visoka u ovoj grupi. S obzirom na mogućnost da NSF može da se pojavi uz primenu leka Primovist, on ne sme da se koristi kod pacijenata sa teškim poremećajem bubrežne funkcije, kao i kod pacijenata u perioperativnoj fazi transplantacije jetre, osim ukoliko su dijagnostičke informacije neophodne i nisu dostupne primenom MRI bez pojačanja kontrastom.

Hemodijaliza ubrzo nakon primene leka Primovist može biti korisna za uklanjanje leka Primovist iz organizma.

Nema dokaza koji bi potkrepili primenu hemodijalize u svrhu prevencije ili lečenja NSF-a kod pacijenata koji već nisu na hemodijalizi.

- Pacijenti u starijem životnom dobu

Zbog smanjene eliminacije gadoksetata putem bubrega kod pacijenata u starijem životnom dobu, veoma je važno da se uradi skrining pacijenata od 65 godina i starijih na postojanje poremećaja bubrežne funkcije.

- Pacijenti sa kardiovaskularnim poremećajima

Lek Primovist treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa ozbiljnim kardiovaskularnim problemima, pošto do sada postoje ograničeni podaci o primeni ovog kontrastnog sredstva kod te grupe pacijenata.

Lek Primovist ne treba koristiti kod pacijenata sa nekorigovanim hipokalemijom.

Lek Primovist treba koristiti sa posebnim oprezom kod pacijenata:

- sa poznatim urođenim sindromom produženog QT ili porodičnom anamnezom urođenog sindroma produženog QT
- sa poznatim prethodnim aritmijama tokom upotrebe lekova koji produžavaju repolarizaciju srca
- koji trenutno uzimaju lek za koji je poznato da produžava repolarizaciju srca npr. antiaritmik klase III (amjodaron, sotalol).

Kod nekih pacijenata lek Primovist može izazvati prolazno produženje QT intervala (videti odeljak 5.3).

- Preosetljivost

Poznato je da se reakcije slične alergiji, uključujući šok, retko javljaju nakon primene kontrastnih sredstava za NMR zasnovanih na gadolinijumu. Većina ovih reakcija se javlja u roku od pola sata nakon primene kontrastnog sredstva. Međutim, kao i sa drugim kontrastnim sredstvima ove klase, u retkim slučajevima se mogu javiti odložene reakcije nakon više sati do više dana.

Potrebni su lekovi za terapiju reakcija, koje nastaju usled preosetljivosti, kao i spremnost za primenu hitnih mera.

Rizik za pojavu reakcija preosetljivosti je veći u slučaju:

- prethodne reakcije na kontrastno sredstvo
- bronhijalne astme u anamnezi
- alergijskih poremećaja. u anamnezi

Kod pacijenata sklonih alergijama (naročito sa prethodno pomenutim stanjima u anamnezi) odluka da se primeni lek Primovist mora da se donese nakon posebno pažljive procene odnosa rizik-koristi.

Reakcije preosetljivosti mogu biti intenzivnije kod pacijenata koji primaju beta blokatore, naročito ako je prisutna bronhijalna astma. Treba uzeti u obzir da pacijenti koji primaju beta blokatore mogu biti refraktorni u odnosu na standardnu terapiju reakcija preosetljivosti beta agonistima.

Ako se jave reakcije preosetljivosti, davanje injekcije kontrastnog sredstva se mora odmah prekinuti.

- Lokalna intolerancija

Intramuskularna primena se mora strogo izbegavati, pošto može izazvati reakcije lokalne intolerancije, uključujući fokalnu nekrozu (videti odeljak 5.3).

- Nakupljanje leka u telu

Nakon primene dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline, gadolinijum se može zadržati u mozgu i drugim tkivima u telu (kostima, jetri, bubrezima, koži) i može prouzrokovati pojačanje intenziteta, zavisno od doze, na T1-merenom snimku mozga, naročito u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Kliničke

posledice nisu poznate. Potrebno je proceniti moguće dijagnostičke prednosti primene dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline kod pacijenata kod kojih će biti potrebna ponovljena snimanja, u odnosu na potencijal gadolinijuma da se taloži u mozgu i drugim tkivima.

- Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži 11,7 mg natrijuma/mL, što odgovara 0,585% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije za odraslu osobu (4,1% (82 mg) na osnovu količine koja se daje osobi od 70 kg). Doza je 0,1 mL/kg telesne mase.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Transport gadoksetata do jetre se verovatno vrši preko OATP transportera, pa se ne može isključiti da snažni OATP inhibitori mogu dovesti do smanjenja kontrastnog efekta na jetru. Ipak, nema kliničkih podataka koji potvrđuju ovu teoriju.

Studija interakcije kod zdravih osoba je pokazala da istovremena primena eritromicina nije uticala na efikasnost i farmakokinetiku leka Primovist. Nisu rađene dodatne studije interakcije sa drugim lekovima.

- Uticaj povišenih koncentracija bilirubina ili feritina kod pacijenata

Povećane koncentracije bilirubina ili feritina mogu smanjiti hepatičko kontrastno dejstvo leka Primovist (videti odeljak 5.1).

- Uticaj na dijagnostičke testove

Određivanje gvožđa u serumu kompleksometrijskom metodom (tj. *Ferrocine complexation method*) može dovesti do lažnih vrednosti do 24 sata posle snimanja lekom Primovist. Razlog tome je činjenica da se tzv. slobodni kompleksirajući agens nalazi u rastvoru kontrastnog medijuma.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

- Trudnoća

Podaci o upotrebi kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma kod trudnica su ograničeni. Gadolinijum može da prođe kroz placentu. Nije poznato da li je izloženost gadolinijumu povezana sa neželjenim efektima na fetus. Studije na eksperimentalnim životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost posle ponovljenih visokih doza (videti odeljak 5.3).

Lek Primovist ne treba da se koristi u toku trudnoće, osim ako kliničko stanje pacijentkinje zahteva primenu gadoksetata.

- Dojenje

Kontrastna sredstva koja sadrže gadolinijum se u veoma maloj količini izlučuju u humano mleko (videti odeljak 5.3). Nisu uočeni efekti na odojčad posle primene kliničkih doza, zbog male količine izlučene u mleko i slabe resorpcije u crevima.

Odluku o dojenju u kontinuitetu ili sa prekidom u roku od 24 sata posle primene leka Primovist treba da donesu lekar i majka koja doji.

- Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da dolazi do oštećenja plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Primovist nema uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

- Sažetak bezbednosnog profila

Ukupni bezbednosni profil leka Primovist se zasniva na podacima preko 1900 pacijenata u kliničkim ispitivanjima i iz postmarketinškog praćenja.

Najčešće uočene neželjene reakcije na lek ($\geq 0,5\%$) kod pacijenata koji su primali lek Primovist su mučnina, glavobolja, osećaj vrućine, porast krvnog pritiska, bol u leđima i vrtoglavica.

Najozbiljnija neželjena reakcija na lek kod pacijenata koji su primali lek Primovist je anafilaktički šok.

Odložene alergijske reakcije (sa odlaganjem od više sati do više dana) su retko uočene. Većina neželjenih reakcija je bila prolazna i blagog do umerenog intenziteta.

- Tabelarni prikaz spiska neželjenih reakcija

Neželjene reakcije uočene sa lekom Primovist su prikazane u tabeli u nastavku. One su klasifikovane po Klasi organskih sistema (MedDRA verzija 12.1). Za opis izvesne reakcije se koristi najprimereniji MedDRA termin i njegovi sinonimi ili srodna stanja.

Neželjene reakcije na lek iz kliničkih ispitivanja su klasifikovane prema učestalosti. Grupisanje po učestalosti je definisano po sledećoj konvenciji: često $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retko: $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$. Neželjene reakcije na lek koje su identifikovane tek tokom postmarketinškog praćenja i za koje učestalost nije mogla biti procenjena, su navedene pod „nepoznate učestalosti“.

U okviru svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su prikazana po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Neželjene reakcije na lek prijavljene u kliničkim studijama ili tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata lečenih lekom Primovist.

Klasa organskih sistema (MedDra)	Često	Povremeno	Retko	Nepoznate učestalosti
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost/anafilaktička reakcija (npr. šok*, hipotenzija, faringolaringealni edem, urtikarija, edem lica, rinitis, konjuktivitis, bol u abdomenu, hipoestezija, kijanje, kašalj, bledilo)
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Vrtoglavica Ošamućenost Disgeuzija Parestezija Parosmija	Tremor Akatizija	Uznemirenost
Kardiološki poremećaji			Blok grane Palpitacije	Tahikardija
Vaskularni poremećaji		Povišenje krvnog pritiska		

		Crvenilo		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Respiratorna oboljenja (Dispnea*, Respiratorni distres)		
Poremećaji gastrointestinalnog trakta	Mučnina	Povraćanje Suvoća usta	Neprijatan osećaj u ustima Hipersekrecija pljuvačke	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip Svrab**	Makulopapulozna ospa Hiperhidroza	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Bol u grudima Reakcije na mestu davanja injekcije (razne vrste)*** Osećaj vrućine Drhtavica Umor Osećaj da nije sve kako treba	Nelagodnost Malaksalost	

* Prijavljeni su slučajevi koji su životno ugrožavajući ili sa smrtnim ishodom. Ovi izveštaji potiču iz postmarketinškog iskustva.

** Pruritus (generalizovani pruritus, pruritus oka)

*** Reakcije na mestu davanja injekcije (raznih vrsta) obuhvataju sledeće termine: ekstravazacija na mestu davanja injekcije, pečenje na mestu davanja injekcije, hladnoća na mestu davanja injekcije, iritacija na mestu davanja injekcije, bol na mestu davanja injekcije.

- Opis pojedinih neželjenih reakcija

Promene u laboratorijskim nalazima kao što su povišene koncentracije gvožđa i bilirubina u serumu, povećane vrednosti transaminaze jetre, pad hemoglobina, povišena amilaza, leukociturija, hiperglikemija, povišen albumin u urinu, hiponatremija, povišeni neorganski fosfati, pad proteina u serumu, leukocitoza, hipokalemija, povišen LDH, su uočeni tokom kliničkih ispitivanja. EKG je redovno praćen u toku kliničkih ispitivanja, tako da su uočeni prolazni produženi QT kod nekih pacijenata bez nekog drugog pridruženog neželjenog dejstva.

Slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) su zabeleženi sa drugim kontrastnim sredstvima koja sadrže gadolinijum (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema prijavljenih slučajeva predoziranja, tako da se ne mogu opisati simptomi predoziranja.

Pojedinačna doza leka Primovist od 0,4 mL/kg (0,1 mmol/kg telesne mase) se dobro podnosi. Kod ograničenog broja pacijenata, doza od 2,0 mL/kg (0,500 mmol/kg telesne mase) bila je testirana u kliničkim ispitivanjima. Neželjeni događaji su bili češći, ali nisu opisana nova neželjena dejstva kod tih pacijenata.

U slučaju ekscesivnog nenamernog-slučajnog predoziranja, stanje pacijenta treba pažljivo da se posmatra, što uključuje i praćenje funkcije srca. U ovom slučaju je moguća indukcija produženja QT (vidite odeljak 5.3).

Lek Primovist može biti uklonjen hemodijalizom. Međutim, ne postoje dokazi da je hemodijaliza odgovarajuća za prevenciju nefrogene sistemske fibroze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kontrastna sredstva, Paramagnetno kontrastno sredstvo

ATC šifra: V08CA10

Mehanizam delovanja

Primovist je paramagnetno kontrastno sredstvo za snimanje magnetnom rezonancom.

Efekat pojačanja kontrasta se ostvaruje posredstvom dinatrijumove soli gadoksetinske kiseline (Gd EOB DTPA), jonskog kompleksa koji se sastoji od gadolinijuma (III) i liganda etoksibenzil-dietilentriamin-pentaacetatne kiseline (EOB-DTPA).

U T1-ponderisanom snimanju, u okviru protonske magnetne rezonance, jon gadolinijuma izaziva skraćivanje vremena relaksacije spina pobuđenih atomskih jezgara. Ovo dovodi do povećanja intenziteta signala, a samim tim i do povećanja kontrasta slike nekih tkiva.

Farmakodinamski efekti

Dinatrijumova so gadoksetinske kiseline dovodi do značajnog skraćivanja vremena relaksacije čak i pri niskim koncentracijama. Pri pH 7, jačini magnetnog polja od 0,47 T i temperaturi od 40°C, relaksivitet (r_1) – određen na osnovu uticaja na vreme relaksacije obrtne rešetke (T_1) protona u plazmi – je oko 8,18 L/mmol/s, a relaksivitet (r_2) određen iz uticaja na spin-spin vreme relaksacije (T_2) – je oko 8,56 L/mmol/s. Na 1,5 T i 37°C, odgovarajući relaksiviteti u plazmi su $r_1 = 6,9$ L/mmol/s i $r_2 = 8,7$ L/mmol/s. Vreme relaksacije pokazuje blagu obrnutu zavisnost od jačine magnetnog polja.

EOB-DTPA gradi stabilan kompleks sa paramagnetskim jonom gadolinijuma uz izrazito visoku termodinamičku stabilnost ($\log K_{Gd} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA je izrazito hidrofilno jedinjenje koje se veoma dobro rastvara, sa particionim koeficijentom između n-butanola i pufera na pH 7,6 od oko 0,011. Zbog svog lipofilnog etoksibenzil dela dinatrijum-gadoksetat pokazuje bifazni način delovanja: prvo, distribuira se u ekstracelularnom prostoru nakon bolus injekcije, a zatim selektivno preuzima od strane hepatocita. Relaksivitet r_1 u tkivu jetre je 16,6 L/mmol/s (na 0,47 T), što ima za rezultat pojačan intenzitet signala tkiva jetre. Zatim se dinatrijum-gadoksetat izlučuje u žuč.

Lek Primovist se neće nakupljati u lezijama bez ili sa minimalnom funkcijom hepatocita (ciste, metastaze, većina hepatocelularnih karcinoma). Dobro diferenciran hepatocelularni karcinom može da sadrži funkcionalne hepatocite i može da pokaže izvesno pojačanje u fazi snimanja hepatocita. Prema tome, potrebne su dodatne kliničke informacije da bi se potvrdila tačnost dijagnoze.

Supstanca ne pokazuje bilo kakvu značajnu inhibitornu interakciju sa enzimima pri klinički relevantnim koncentracijama.

Snimanje

Nakon bolus injekcije leka Primovist, dinamičko snimanje u toku arterijske faze, portalne faze i faze ravnoteže koristi različite vremenske obrasce pojačanja signala u različitim lezijama jetre kao osnovu za radiološku karakterizaciju lezija. Pojačanje signala parenhima jetre tokom hepatocitne faze pomaže u identifikaciji broja, segmentalne distribucije, vizuelizacije i ograničenosti jetrenih lezija, pa tako poboljšava njihovo otkrivanje. Diferencijalni obrazac pojačanja i smanjenja signala iz lezija jetre doprinosi informacijama iz dinamičke faze.

Odložena (hepatocitna) faza se može ispitivati 20 minuta nakon injekcije, sa intervalom snimanja koji traje najmanje 120 minuta. Rezultati kliničkih studija pokazuju da je dijagnostička i tehnička efikasnost tek nešto veća 20 minuta nakon injekcije nego 10 minuta nakon injekcije.

Interval snimanja se skraćuje na 60 minuta kod pacijenata kojima je potrebna hemodijaliza i kod pacijenata sa povišenim vrednostima bilirubina (> 3 mg/dL).

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

Fizičko-hemijske karakteristike rastvora leka Primovist koji je spreman za primenu navedene su u tabeli:

Osmolarnost pri 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viskozitet pri 37°C (mPa.s)	1,19
Gustina pri 37°C (g/mL)	1,0881
pH	7,4

Pedijatrijska populacija

Sprovedena je opservaciona studija sa 52 pedijatrijska pacijenta (uzrasta > 2 meseca i < 18 godina). Pacijenti su upućeni na pregled jetre magnetnom rezonancom pojačane kontrastom leka Primovist kako bi se procenile suspektne ili već poznate fokalne lezije jetre.

Dodatne dijagnostičke informacije su dobijene kada su rezultati dobijeni kombinovanom magnetnom rezonancom jetre sa i bez pojačanja kontrastom, upoređeni sa rezultatima dobijenim magnetnom rezonancom bez pojačanja kontrastom. Prijavljeni su ozbiljni neželjeni događaji, međutim, prema proceni istraživača, nijedan od njih nije ocenjen kao povezan sa primenom leka Primovist.

Zbog retrospektivne prirode i male veličine uzorka ove studije, ne može se doneti konačan zaključak vezan za efikasnost i bezbednost primene u ovoj populaciji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Posle intravenske primene, promena koncentracije Gd-EOB-DTPA tokom vremena pokazuje karakterističan bieksponecijalni pad.

Gd-EOB-DTPA se distribuira u ekstracelularne prostore (volumen distribucije u stanju ravnoteže oko 0,21 L/kg).

Gd-EOB-DTPA uzrokuje samo manje vezivanje proteina (ispod 10%).

Gd-EOB-DTPA difunduje kroz placentalnu barijeru samo u malom stepenu.

Gadoksetinska kiselina dinatrijumova so je linearno gadolinijumsko kontrastno sredstvo.

Istraživanja su pokazala da se, nakon izlaganja gadolinijumskom kontrastnom sredstvu, gadolinijum zadržava u telu. To uključuje zadržavanje u mozgu i drugim tkivima i organima. Kod primene linearnih gadolinijumskih kontrastnih sredstava, to može prouzrokovati dozno zavisno pojačanje intenziteta signala na T1-ponderisanim snimcima mozga, posebno u nucleus dentatusu, globus pallidusu i talamusu. Pojačanje

intenziteta signala i predklinički podaci pokazuju da se gadolinijum oslobađa iz linearnih gadolinijumskih kontrastnih sredstava.

Biotransformacija

Dinatrijumova so gadoksetinske kiseline se ne metaboliše.

Eliminacija

Gd-EOB-DTPA se podjednako eliminiše putem bubrega, kao i putem jetre i žuči. Poluvreme eliminacije Gd-EOB-DTPA je približno 1 sat. Farmakokinetika Gd-EOB-DTPA pokazuje linearnu zavisnost do doze od 0,4 mL/kg (100 mikromola/kg).

Zabeležen je ukupni klirens iz seruma (Cl_{tot}) od oko 250 mL/min, dok bubrežni klirens (Cl_r) odgovara oko 120 mL/min.

Karakteristike posebnih populacija pacijenata

Starija populacija (starosti 65 i više godina)

U skladu sa fiziološkim promenama bubrežne funkcije sa starenjem, klirens dinatrijum-gadoksetata iz plazme je opao sa 210 mL/min, kod mlađih osoba, na 163 mL/min kod osoba starosti 65 i više godina. Terminalno poluvreme eliminacije i sistemska izloženost su bili veći kod starijih osoba (2,3 h i 197 mikromola*h/L, u poređenju sa 1,6 h and 153 mikromola*h/L). Izlučivanje putem bubrega bilo je potpuno nakon 24 h kod svih osoba bez razlike između starijih i mlađih zdravih osoba.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre

U poređenju sa osobama sa normalnom funkcijom jetre, kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre, uočeno je blago do umereno povećanje koncentracije leka u plazmi, produženje poluvremena eliminacije i povećano izlučivanja putem urina, kao i smanjeno izlučivanje putem jetre i žuči. Međutim, nisu uočene bilo kakve klinički relevantne razlike u pojačanju hepatičkog signala. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, naročito kod pacijenata sa abnormalno visokim (> 3 mg/dL) nivoima bilirubina u serumu, PIK je porastao na 259 mikromola*h/L u poređenju sa 160 mikromola*h/L u kontrolnoj grupi. Poluvreme eliminacije je bilo povećano na 2,6 h u poređenju sa 1,8 h u kontrolnoj grupi. Hepatobilijarna ekskrecija je znatno smanjena na 5,7% primenjene doze, pa je i smanjeno pojačanje hepatičkog signala kod ovih pacijenata.

Kod pacijenata sa terminalnom fazom bubrežne insuficijencije, PIK se povećao 6 puta na oko 903 mikromola*h/L, a terminalno poluvreme eliminacije je produženo na oko 20 h. Hemodijaliza je povećala klirens gadoksetat dinatrijuma (videti odeljak 4.4). Tokom prosečne dijalize u trajanju od oko tri sata, oko 30% doze gadoksetat dinatrijuma se ukloni hemodijalizom počev od jednog sata nakon injekcije. Kao dodatak klirensu hemodijalizom, značajan deo primenjene doze gadoksetata se izluči putem žuči kod ovih pacijenata, što pokazuje činjenica da se 50% doze izluči putem fecesa u roku od 4 dana (od 24,6 do 74,0%, n=6 pacijenata).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih studija akutne i subhronične toksičnosti, genotoksičnosti i potencijalu kontaktne osetljivosti, pretklinički podaci ne otkrivaju bilo kakav poseban rizik za ljude.

Kardiološka bezbednost

U telemetriji kod svesnih pasa uočeno je malo i prolazno produženje QT pri najvišoj ispitivanoj dozi od 0,5 mmol/kg, što predstavlja 20 puta veću dozu od one koja se primenjuje kod ljudi. Pri visokim koncentracijama, Gd-EOB-DTPA je blokirao HERG kanal i produžavao trajanje akcionog potencijala u izolovanim papilarnim mišićima morskog praseta. Ovo ukazuje na mogućnost da bi predoziranje lekom Primovist moglo da izazove produženje QT intervala.

U farmakološkim studijama bezbednosti na drugim organskim sistemima nisu otkriveni bilo kakvi nalazi.

Reproduktivna toksičnost i dojenje

U jednoj studiji embriotoksičnosti na kunićima, uočen je povećan gubitak embriona nakon implantacije i povećana stopa abortusa nakon ponovljene primene 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, što predstavlja približno 25,9-puta (na osnovu površine tela) ili približno 80-puta (na osnovu telesne mase) veću dozu od one koja je preporučena za ljude.

Kod pacova koji doje, posle primenjene intravenske doze (0,1 mmol/ kg), manje od 0,5% radioaktivno obeleženog gadoksetata se izlučilo u mleko. Resorpcija posle oralne primene je bila veoma niska kod pacova 0,4%.

Podaci na mladim životinjama

Ispitivanja toksičnosti jednokratne i višekratnih doza kod tek okoćenih i mladih pacova nisu se kvalitativno razlikovala od ispitivanja kod odraslih pacova, iako su mladi pacovi osetljiviji.

Lokalna podnošljivost

Lokalne reakcije netolerantnosti su uočene samo nakon intramuskularne primene Gd-EOB-DTPA.

Karcinogenost

Nisu rađene studije karcinogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Trinatrijum-kaloksetat
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Trometamol
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija inkompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

5 godina (napunjeni stakleni špric)
3 godine (napunjeni plastični špric)

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je:

- Napunjeni stakleni injekcioni špric od 10 mL sa 10 mL rastvora za injekciju.

Cilindar: Bezbojno staklo tipa I, silikonizovano emulzijom silikonskog ulja
Čep: Hlorirana butil guma, silikonizovana silikonskim uljem
Zatvarač na vrhu: Hlorirana butil guma

Luer Lock adapter: Polisulfon
Sigurnosni zatvarač: Polipropilen

- Napunjeni plastični injekcioni špric od 10 mL sa 10 mL rastvora za injekciju.
- Cilindar: Bezbojna plastika od cikloolefin polimera
Zatvarač na vrhu: Termoplastični elastomer
Klip: Bromobutil, silikonizovani

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni špric i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

- Inspekcija

Lek Primovist je bistar, bezbojan do svetložut rastvor, bez vidljivih čestica.

Pre primene, potrebno je vizuelno pregledati lek.

Lek Primovist ne treba primenjivati u slučaju izrazite promene boje, pojave čestica ili oštećenja pakovanja.

- Rukovanje

Lek Primovist se nalazi u obliku koji je spreman za primenu.

Napunjeni injekcioni špric mora se pripremiti za davanje injekcije neposredno pre snimanja-ispitivanja.

Zatvarač na vrhu napunjenog injekcionog šprica treba da se ukloni neposredno pre upotrebe.

- Odlaganje

Bilo koja preostala količina kontrastnog sredstva koja se nije iskoristila za jedno snimanje mora da se baci.

Neiskorišćen ostatak leka se uništava u skladu sa važećim propisima.

Odlepljenu etiketu napunjenog injekcionog šprica treba zalepiti na karton pacijenta, kako bi se precizno zabeležila primena kontrastnog sredstva na bazi gadolinijuma. Takođe, treba zabeležiti i datu dozu. Ukoliko su u primeni elektronski kartoni, u karton se unosi ime leka, broj serije i data doza.

Ovaj lek se nalazi u obliku koji je već spreman za primenu i namenjen je isključivo za jednokratnu upotrebu.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Primovist, napunjeni injekcioni špric, stakleni, 1 x 10mL

Broj dozvole: 001404950 2024

Primovist, napunjeni injekcioni špric, plastični, 1 x 10mL

Broj dozvole: 000472469 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Primovist, napunjeni injekcioni špric, stakleni, 1 x 10mL

Datum prve dozvole: 28.01.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.02.2025.

Primovist, napunjeni injekcioni špric, plastični, 1 x 10mL

Datum prve dozvole: 24.04.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2025.