

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Roztwór zawiera 11,7 mg sodu/ ml

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań:

Przejrzysty płyn, bezbarwny lub jasnożółty, bez widocznych cząstek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

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

Zalecane dawkowanie produktu Primovist:

##### Dorośli:

0,1 ml produktu Primovist na kilogram masy ciała.

##### Wielokrotne podawanie:

Brak klinicznych danych dotyczących wielokrotnego podawania produktu Primovist.

## **Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów**

- Zaburzenia czynności nerek

Należy unikać stosowania produktu Primovist u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby, chyba że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MR bez wzmocnienia kontrastem (patrz punkt 4.4). Jeżeli nie można uniknąć zastosowania produktu Primovist, wówczas dawka nie powinna być większa niż  $0,025 \text{ mmol/kg}$  masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jedną dawkę podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących wielokrotnego podawania, wstrzyknięcie produktu 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 Primovist u pacjentów poniżej 18 lat. Z tego względu stosowanie produktu Primovist w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

- 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.

### **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, ponieważ dane dotyczące podawania środków kontrastowych wskazują, że w tym czasie występuje większość działań niepożądanych.

- Niewydolność nerek

**Przed podaniem produktu 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 Primovist należy unikać stosowania tego produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby, chyba, że informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MR bez wzmocnienia kontrastem.

Hemodializa zaraz po podaniu produktu Primovist może ułatwić usunięcie produktu 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 w zakresie 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 Primovist u pacjentów z nieskorygowaną hipokaliemią.

Należy zachować ostrożność, stosując Primovist, jeśli:

- u pacjenta lub w 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 przeciwaritmiczne III klasy (np. amiodaron, sotalol).

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,
- zaburzeniami alergicznymi w wywiadzie.

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

Reakcje nadwrażliwości mogą być nasilone u pacjentów przyjmujących leki beta-adrenolityczne, szczególnie, jeśli występuje 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).

- Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 11,7 mg sodu w 1 ml i jest podawany w dawce 0,1 ml/kg mc. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących spożycie sodu w diecie.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami 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 kontrastowania wątroby. Nie przedstawiono jednak danych potwierdzających tę teorię.

W badaniu dotyczącym interakcji wśród osób zdrowych wykazano, że jednoczesne podanie erytromycyny nie wpływa na skuteczność i parametry farmakokinetyczne produktu 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 działanie zwiększające kontrast produktu 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 Primovist, z uwagi na obecność wolnego związku kompleksującego w roztworze środka kontrastowego.

#### **4.6 Cięża i laktacja**

- Cięża

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 Primovist nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania gadoksetynianu.

- Laktacja

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka kobiecego (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie należy się spodziewać wpływu na niemowlę, ze względu na małą ilość wydzielaną 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 Primovist.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Produkt Primovist nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### **4.8 Działania niepożądane**

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu 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 Primovist należą nudności, bóle głowy, uczucie gorąca, podwyższenie ciśnienia tętniczego, ból pleców i zawroty głowy.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zaobserwowanym u pacjentów otrzymujących Primovist jest wstrząs anafilaktyczny.

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 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.

Działania 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 leku, które wykryto wyłącznie podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu oraz których częstości występowania nie oszacowano, są wymienione jako „nieznane”.

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

Tabela 1: Działania niepożądane zaobserwowane w ramach badań klinicznych lub w trakcie badań po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów leczonych produktem 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, bladość)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi Zawroty głowy Zaburzenia smaku Parestezje Zaburzenia węchu	Aktyzja Drżenie	Niepokój
Zaburzenia serca			Blok odnogi pęczka Hisa Kołatanie serca	Tachykardia

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze 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-płamista Nadmierne pocenie się	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle pleców		
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 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).

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Pojedyncze dawki produktu 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).

Primovist można usunąć za pomocą hemodializy. Jednak brak 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: V08 C A10

- Mechanizm działania

Primovist jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym przeznaczonym do badań MR.

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

#### Skutki działania farmakodynamicznego

Gadoksetynian disodu 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-sieć ( $T_1$ ) protonów w osoczu – wynosi około 8,18 l/mmol/s, a relaksacyjność ( $r_2$ ) – określona poprzez wpływ na czas relaksacji 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 gadoksetynian disodu wykazuje dwufazowy mechanizm działania: najpierw podlega 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 zwiększenie siły sygnału tkanki wątroby. Następnie gadoksetynian sodu 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

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 Primovist w bolusie, w procesie dynamicznego obrazowania w fazie tętniczej, wrotnej oraz w fazie równowagi wykorzystuje się różnice charakterystyki czasowego wzmocnienia poszczególnych zmian w wątrobie jako podstawę radiologicznego charakteryzowania zmian.

Wzmocnienie obrazowania miąższu 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 (hepatocytarne) 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 wydalenie produktu Primovist powoduje zakontrastowanie dróg żółciowych.

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

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

## 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%).

Nie przechodzi on przez nieuszkodzoną barierę krew–mózg i jedynie w niewielkim stopniu przenika przez barierę łożyskową.

- Metabolizm

Gadoksetynian sodu 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<sub>tot</sub>) wynosi około 250 ml/min, przy czym klirens nerkowy (Cl<sub>r</sub>) 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 gadoksetynianu sodu 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  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  w porównaniu z 1,6 h i 153  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ ). 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 łagodnym 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 sygnału tkanki wątroby.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby, szczególnie z nieprawidłowo wysokimi ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ) stężeniami bilirubiny w osoczu, AUC wzrosło do 259  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  w porównaniu z 160  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  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 sygnału tkanki wątroby było wśród tych pacjentów słabsze.

U pacjentów w stadium schyłkowym niewydolności nerek AUC wzrosło sześciokrotnie do około 903  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , a końcowy okres półtrwania ulegał wydłużeniu do 20 h. Dializowanie krwi zwiększało klirens gadoksetynianu sodowego (zob. punkt 4.4). W trakcie przeciętnej sesji dializacyjnej trwającej około 3 godzin i rozpoczynającej się 1 godzinę po podaniu zastrzyku usuwano około 30% dawki gadoksetynianu sodu. 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 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 wielokrotnym podawaniu 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%.

- 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 regulacji pH)

Sodu wodorotlenek (do regulacji pH)

Trometamol

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań dotyczących zgodności nie należy mieszać środka kontrastowego Primovist z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat.

Produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolki o pojemności 6 i 10 ml, z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte korkiem z elastomeru chlorobutylowego oraz aluminiowym uszczelnieniem w tekturowym pudełku.

- Wielkość opakowań:

1, 5 lub 10 fiolek po 5 ml (w szklanej fiolce o pojemności 6 ml)

1, 5 lub 10 fiolek po 7,5 ml (w szklanej fiolce o pojemności 10 ml)

1, 5 lub 10 fiolek po 10 ml (w szklanej fiolce o pojemności 10 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania leku do stosowania**

- Kontrola

Primovist to klarowny, bezbarwny lub jasnożółty roztwór. Przed zastosowaniem produkt należy ocenić wizualnie.

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

- Posługiwanie się

Primovist jest gotowym do użycia roztworem do jednorazowego użytku.

Fiolki zawierające środek kontrastowy nie nadają się do wielokrotnego pobierania dawek. W żadnym wypadku nie należy przekłuwać gumowego korka więcej niż jednokrotnie. Roztwór należy pobrać z fiołki tuż przed użyciem.

- Usuwanie

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

Zerwaną z fiołki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować zużytą dawkę.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Niemcy

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

11141

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

09.12.2004 r.

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

28.09.2011 r.