

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 7,0 ml obsahuje 1361 mg dinatrii gadoxetas,
1 injekční lahvička s 10,0 ml obsahuje 1814 mg dinatrii gadoxetas Obsah sodíku 11,7 mg/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

Primovist je indikován k detekci fokálních jaterních lézí a poskytuje informace o charakteru lézí pomocí T1-váženého zobrazení magnetickou rezonancí (MRI). Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům, pro intravenózní 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

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 ledvin ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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

Vzhledem k tomu, že bezpečnost a účinnost u pacientů mladších 18 let nebyla stanovena. Použití Primovistu u této skupiny pacientů se nedoporučuje.

- 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

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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 hypokalémií.

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).

- Přecitlivělost

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 však 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 se musí důsledně vyhnout, protože může způsobit lokální intoleranci včetně ložiskové nekrózy (viz bod 5.3).

- Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,7 mg sodíku na ml, dávkování je 0,1 ml/kg tělesné hmotnosti. To musí být vzato v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s kontrolou sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k možnosti, že transport gadoksetátu 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 erytromycinu neovlivnilo účinnost ani farmakokinetiku Primovistu. Žádné další klinické studie na interakce s jinými léčivými přípravky nebyly prováděny.

- Vliv zvýšené hladiny bilirubinu a ferritinu u pacientů

Zvýšení hladiny bilirubinu a ferritinu 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 a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o podávání gadoksetátu těhotným ženám. 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 gadoksetátu.

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.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

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 nevolnost, bolest hlavy, pocit horka, zvýšení krevního tlaku, bolest zad a závrať.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se u pacientů po podání Primovistu vyskytuje, je anafylaktický 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: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$.
 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/anafylaktická reakce (např. šok*, hypotenze, faryngolaryngedém, urtikárie, otok obličeje, rhinitida, konjunktivitida, bolest břicha, hypoestezie, kýčel, kašel, bledost)
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy	Vertigo Závratě Dysgeuzie Parestezie Parosmie	Třes Akatie	Neklid
Srdeční poruchy			Raménková blokáda Palpitace	Tachykardie
Cévní poruchy		Zvýšení krevního tlaku, Zrudnutí		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Respirační poruchy (Dušnost*, Dechová tíseň)		
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	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 hlášený život ohrožující nebo fatální případy. Tato hlášení pochází z post-marketingového sledování.

**Svědění (generalizovaný pruritus, svědění očí)

***Reakce v místě injekce (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, zvýšený bilirubin, zvýšení jaterních transamináz, pokles hemoglobinu, zvýšená amyláza, leukocyturie, hyperglykemie, zvýšení albuminu v moči, hyponatremie, zvýšení anorganického fosfátu, pokles bílkovin v séru, leukocytóza, hypokalemie a zvýšené 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).

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 MRI.

Zesílení kontrastního účinku je zprostředkováno dinatrium-gadoxetátem (GdEOB DTPA), iontovým komplexem, který obsahuje gadolinium (III) a ligand kyselinu etoxybenzyl-triamin-penta-octovou (EOB-DTPA). Při T1-váženém skenování, v rámci protonové magnetické rezonance indukuje gadoliniový iont 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 ($\log K_{Gdl} = -23,46$). 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 s 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 (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viskozita při 37 °C (mPa·s)	1,19

Densita při 37 °C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

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 kolem 0,21 l/kg).

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

Sloučenina neprochází intaktní hemato-encefalickou bariérou a placentální bariérou difunduje jen v malé míře.

- Metabolizmus

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 $\mu\text{mol/kg}$).

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 (2,3h 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.

Snížená funkce ledvin/jater

U pacientů s lehkým až středně těžkým jaterním poškozením 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 těžkým jaterním poškozením, 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 zjištěný v kontrolní skupině. Hepatobiliární exkrece výrazně poklesla na 5,7% podané dávky. U těchto pacientů také dochází k redukci 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 20h. 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 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 přípravku

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 20 násobek 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 25,9 násobek (vztaženo na plochu povrchu těla) nebo přibližně 80 násobek (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 0,4%.

- 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 35% (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

Neotevřený přípravek: 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 velikost 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 zacházení s ním

- Vizuální kontrola

Tento 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 zátka by nikdy neměla být perforována více než jedenkrát. Tento přípravek musí být natažen do stříkačky pouze bezprostředně před aplikací.

- Likvidace

Veškerý roztok, který nebyl spotřebován, 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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

48/177/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.11.2004/27.4.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.9.2011