

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Примовист 0,25 mmol/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Primovist 0.25 mmol/ml solution for injection in pre-filled syringe

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър съдържа 0,25 mmol динатриев гадоксетат (динатриев Gd EOB DTPA), еквивалентен на 181,43 mg динатриев гадоксетат (gadoxetate disodium).

- 1 предварително напълнена спринцовка с 5 ml съдържа 907 mg динатриев гадоксетат,
- 1 предварително напълнена спринцовка със 7,5 ml съдържа 1361 mg динатриев гадоксетат,
- 1 предварително напълнена спринцовка с 10 ml съдържа 1814 mg динатриев гадоксетат.

Помощно вещество с известно действие: 11,7 mg натрий/ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Бистра, безцветна до бледожълта течност, без видими частици.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060034
Разрешение №	68137 / 13-03-2025
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Примовист е показан за откриване на огнищни чернодробни лезии и предоставя информация за характера на лезиите при магнитно-резонансна образна диагностика (ЯМР) с T1-измерено изображение.

Примовист трябва да се прилага само, когато диагностичната информация е крайно необходима и не може да бъде получена с магнитно-резонансна образна диагностика (ЯМР) без контрастно усилване и когато се изисква забавено изображение на фазите.

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели чрез интравенозно приложение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Примовист е готов за употреба воден разтвор, който трябва да се прилага неразреден като интравенозна болусна инжекция с дебит приблизително около 2 ml/s. След приложение на контрастното вещество, интравенозната канюла/линия трябва да се промие със стерилен 9 mg/ml (0,9 %) физиологичен разтвор.

За детайлна образна информация вижте точка 5.1.

За допълнителни указания вижте точка 6.6.

Дозировка

Трябва да се използва най-ниската доза, която осигурява достатъчно контрастно усилване за диагностични цели. Дозата трябва да се изчислява на базата на телесното тегло на пациента, за да не надвишава препоръчителната доза на килограм телесно тегло, за която има подробна информация в тази точка.



Препоръчителната доза Примовист е:

Възрастни

0,1 ml/kg телесно тегло Примовист.

Многократно приложение

Няма налични клинични данни за многократното приложение на Примовист.

Допълнителна информация за специални популации

Бъбречно увреждане

Употребата на Примовист трябва да се избягва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) и при пациенти в периперативния период след чернодробна трансплантация, освен ако диагностичната информация е важна и не може да се получи с неусилен контраст ЯМР (вж. точка 4.4). Ако употребата на Примовист не може да бъде избегната, дозата не трябва да надвишава 0,025 mmol/kg телесно тегло. Не трябва да се използва повече от една доза при сканиране. Поради липсата на информация при многократно приложение Примовист инжекционен разтвор не трябва да се прилага многократно, освен ако интервалът между инжекциите е не по-малко от 7 дни.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Примовист не са установени при лица на възраст под 18 години. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

Не се налага корекция на дозата. Трябва да се действа внимателно при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се съблюдават обичайните предпазни мерки при провеждане на ЯМР, включително изключване наличието на сърдечни пейсмейкъри и феромагнитни импланти.

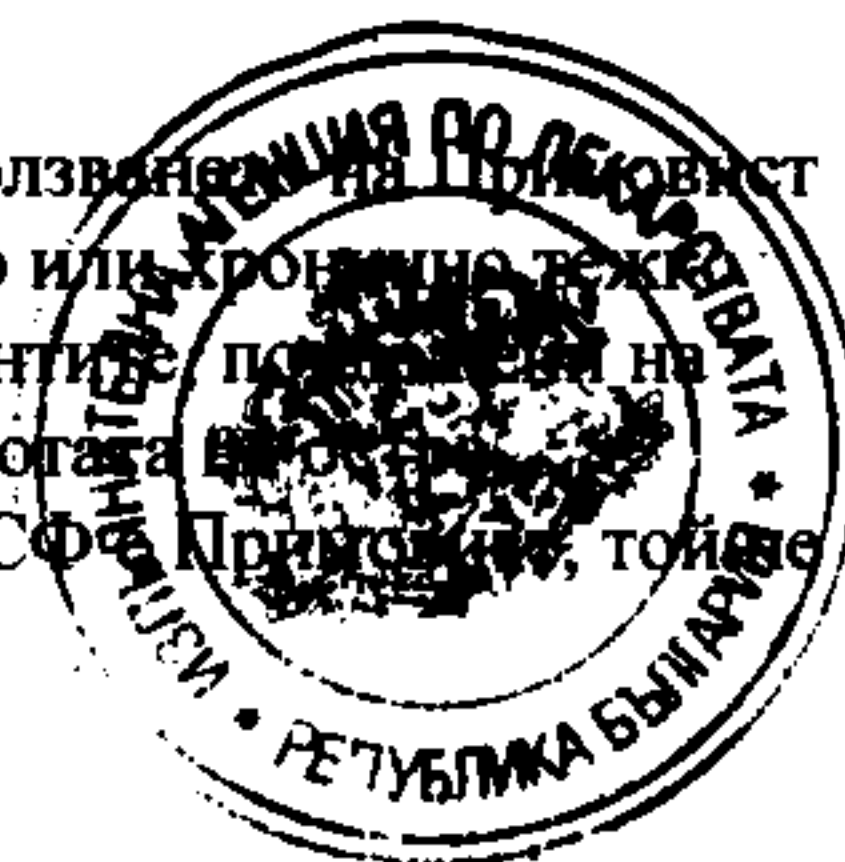
Диагностичните процедури, които включват употребата на контрастни вещества трябва да бъдат провеждани под ръководството на лекар с необходимото обучение и задълбочено познаване на процедурата, която трябва да се извърши.

След инжектирането, пациентът трябва да бъде държан под наблюдение най-малко 30 минути, тъй като опитът с контрастни вещества показва, че по-голямата част от нежеланите ефекти настъпват през този период.

Увредена бъбречна функция

Преди приложение на Примовист всички пациенти трябва да бъдат скринирани за бъбречна дисфункция чрез провеждане на лабораторни изследвания.

Съобщава се за случаи на нефрогенна системна фиброза (НСФ), свързана с използването на Примовист и някои други контрастни материали, съдържащи гадолиний при пациенти с остро или хронично тежко бъбречно увреждане (гломерулна филтрация (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Пациентите, подложени на чернодробна трансплантация, са изложени на особено висок риск, тъй като честотата на остър и хроничен бъбречна недостатъчност е висока в тази група. Поради възможната поява на НСФ, Примовист, той



трябва да се използва при пациенти с тежко бъбречно увреждане и при пациенти в периперативния период след чернодробна трансплантация, освен ако диагностичната информация е важна и не може да се получи с неусилен с контраст ЯМР.

Провеждането на хемодиализа скоро след прилагане на Примовист може да е от полза за отстраняването на Примовист от организма. Няма данни, които да подкрепят започването на хемодиализа като начин за предпазване от развитие на НСФ или лечение на НСФ при пациенти, които не са били подложени вече на хемодиализа.

Пациенти в старческа възраст

Тъй като бъбречният клирънс на динариев гадоксетат може да бъде увреден при пациенти в старческа възраст, от особено важно значение е пациентите на възраст над 65 години да бъдат скринирани за бъбречна дисфункция.

Пациенти със сърдечно-съдово заболяване

Примовист се прилага с повишено внимание при пациенти с тежки сърдечно-съдови проблеми, поради наличието на ограничени до момента данни.

Примовист не трябва да се употребява от пациенти страдащи от некоригирана хипокалиемия.

Примовист трябва да се използва с повишено внимание при пациенти:

- с известен вроден синдром на удължен QT интервал или фамилен анамнез за вроден синдром на удължен QT интервал;
- с известни предходни аритмии, които са на лекарства, които удължават сърдечната реполяризация;
- които в момента приемат лекарство, за което е известно, че удължава сърдечната реполяризация, напр. антиаритмичен клас III (напр. амиодарон, соталол).

Примовист може да причини преходно удължаване на QT интервала при отделни пациенти. (вж. точка 5.3).

Свръхчувствителност

Известно е, че подобни на алергия реакции, включително шок, са редки събития след приложение на контрастно вещество на базата на гадолиний. Повечето от тези реакции възникват до половин час след приложение на контрастно вещество. Както с други контрастни вещества от този клас, в редки случаи може да възникнат забавени реакции след часове до дни. Необходимо е наличието на лекарства за лечение на реакции на свръхчувствителност, както и готовност за прилагането на адекватни мерки за реанимация.

Рискът от проява на реакции на свръхчувствителност е по-висок в случай на:

- предходна реакция към контрастна материя;
- анамнез за бронхиална астма;
- анамнез за алергични нарушения.

При пациенти с алергична предиспозиция (особено с анамнез за гореупоменатите състояния) решението за използване на Примовист трябва да се взема става след особено внимателна оценка на съотношението риск/полза.

Реакциите на свръхчувствителност могат да бъдат по-интензивни при пациенти, които са на бета-блокери, особено при съпътстваща бронхиална астма. Трябва да се има предвид, че пациенти на бета-блокери могат да не се поддават на стандартното лечение за реакции на повишена чувствителност с бета-агонисти.

Ако възникне реакция на свръхчувствителност, инжектирането на контрастното вещество трябва да бъде незабавно преустановено.

Локална непоносимост

Интрамускулно приложение може да причини за реакции на локална непоносимост, включително огнищна некроза, и поради това следва стриктно да се избягва (вж. точка 5.3).



Натрупване в тялото

След приложение на динатриев гадоксетат, в мозъка и други тъкани на тялото (кости, черен дроб, бъбреци, кожа) може да се отложи гадолиний и да причини дозозависимо увеличаване на T1-измерения интензитет на сигнала в мозъка, особено в зъбчатото ядро (nucleus dentatus), бледото кълбо (globus pallidus) и таламуса. Не са известни клинични последици. Възможните диагностични предимства от употребата на динатриев гадоксетат при пациенти, нуждаещи се от многократни сканирания, трябва да бъдат преценени спрямо възможността за натрупване на гадолиний в мозъка и други тъкани.

Помощни вещества

Този лекарствен препарат съдържа 11,7 mg натрий на милилитър, които са еквивалентни на 0,585 % от препоръчителният максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен, препоръчан от СЗО (4,1% (82 mg) въз основа на количеството давано на човек с тегло 70 kg). Дозировката е 0,1 ml/kg телесно тегло.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като транспортирането на гадоксетат до черния дроб може да бъде медирано от транспортери на протеини, транспортиращи органични аниони (ОАТР), не може да се изключи, че потенциално ОАТР инхибитори биха могли да доведат до лекарствени взаимодействия, намаляващи ефекта на контрастно усилване в черния дроб. Не са представени, обаче, клинични данни, подкрепящи тази теория.

Проучване върху взаимодействията при здрави индивиди показва, че едновременното приложение на еритромицин не повлиява ефикасността и фармакокинетиката на Примовист. Не са провеждани проучвания върху клинично взаимодействие с други лекарствени продукти.

Взаимодействие при пациенти с повишени нива на билирубин или феритин

Повишените нива на билирубин или феритин могат да намалят контрастния ефект на Примовист в черния дроб (вж. точка 5.1).

Взаимодействие с диагностични тестове

Определянето на серумно желязо с комплексометрични методи (напр. метод Ferrocine complexation) може да стане причина за получаване на фалшиви резултати до 24 часа след използване на Примовист, поради наличието на свободния комплексен агент, съдържащ се в разтвора на контрастната материя.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за контрастни вещества на базата на гадолиний при бременни жени са ограничени. Гадолиний може да премине през плацентата. Не е известно дали експозицията на гадолиний е свързана с нежелани ефекти при фетуса. Изпитванията върху животни показват репродуктивна токсичност след повторно приложение на високи дози (вж. точка 5.3). Примовист не трябва да се използва по време на бременност, освен когато клиничното състояние на жената не налага използването на динатриев гадоксетат.

Кърмене

Контрастните материи, съдържащи гадолиний, се екскретират в кърмата в много малки количества (вж. точка 5.3). В клинични дози не се очакват ефекти върху кърмачето поради малкото количество, което се екскретира в кърмата, и слабата абсорбция от червата. Лекарят и кърмещата майка трябва да вземат решение дали кърменето да продължи или да бъде спряно за период от 24 часа след приложението на Примовист.

Фертилитет

Изследванията при животни не показват увреждане на фертилитета.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Примовист не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Примовист е на базата на данни от над 1 900 пациенти в клинични изпитвания и от постмаркетингово наблюдение.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 0,5\%$) при пациенти, получаващи Примовист са: гадене, главоболие, усещане за горещи вълни, повишено кръвно налягане и замайване.

Най-сериозната нежелана лекарствена реакция при пациенти, получаващи Примовист е анафилактичен шок.

Забавени алергоидни реакции (след часове до няколко дни) са наблюдавани рядко.

Повечето от нежеланите реакции са преходни и леки до умерени по интензитет.

Списък на нежелани реакции в табличен вид

Наблюдаваните при Примовист нежелани лекарствени реакции са представени в таблицата по-долу. Те са класифицирани по системо-органи класове (MedDRA версия 12.1). Използван е най-подходящият термин по MedDRA за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния. Нежеланите лекарствени реакции от клинични изпитвания са класифицирани според тяхната честота. Групите по честота са определени съгласно следната конвенция: чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечести: $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ и редки: $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$. Нежеланите лекарствени реакции, идентифицирани единствено при постмаркетинговото наблюдение и за които не може да се определи честота, са поместени в „с неизвестна честота“. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции, съобщавани в клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с Примовист

Системо-органи клас (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност/анафилактична реакция (напр. шок*, хипотония, фаринголарингиален оток, уртикария, оток на лицето, ринит, конюнктивит, стомашна болка, хипоестезия, кихане, кашлица, бледност)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Световъртеж, Замайване, Променен вкус, Парестезии, Паросмия	Тремор, Акатизия	Безпокойство
Сърдечни нарушения			Бедрен блок, Палпитации	



Системо-органен клас (MedDRA)	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Съдови нарушения		Повишено кръвно налягане, Зачервяване на лицето		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Респираторни нарушения (диспнея*, респираторен дистрес)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Повръщане, Сухота в устата	Орален дискомфорт, Свръхсекреция на слюнка	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, Сърбеж**	Макулопапулозен обрив, Повишено потене	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка в гърдите, Реакции на мястото на инжектиране (различни видове)***, Горещи вълни, Студени вълни, Умора, Абнормно усещане	Дискомфорт, Неразположение	

* Има съобщения за животозастрашаващи и/или фатални случаи. Тези съобщения са от постмаркетинговия период.

** Сърбеж (генерализиран сърбеж, сърбеж на окото)

*** Реакции в мястото на инжектиране (различни видове) включва следните термини: екстравазация на мястото на инжектиране, парене на мястото на инжектиране, студенина на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране.

Описание на избрани нежелани реакции

В клинични проучвания се съобщава за лабораторни промени като повишено серумно желязо, повишен билирубин, повишаване на чернодробните трансаминази, понижен хемоглобин, повишена амилаза, левкоцитурия, хипергликемия, повишен албумин в урината, хипонатриемия, повишен неорганичен фосфат, понижаване на серумния протеин, левкоцитоза, хипокалемия, повишен LDH. Резултатите от ЕКГ са редовно проследявани по време на клинични проучвания и при някои пациенти е наблюдавано преходно удължаване на QT-интервала без свързани нежелани клинични събития.

Съобщавани са случаи на нефрогенна системна фиброза (НСФ) с други контрастни средства, съдържащи гадолиний (вж. точка 4.4).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма случаи на предозиране и симптомите не могат да бъдат характеризирани.

Единични дози Примовист, високи до 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) телесно тегло, са понесени добре.

Доза от 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) телесно тегло е изпитана в клинични изпитвания при ограничен брой пациенти, като при тези пациенти е установена по-честа поява на нежелани събития, но не са наблюдавани нови нежелани реакции.

В случай на предозиране по невнимание пациентите трябва бъдат внимателно наблюдавани, включително проследяване на сърдечната функция. В този случай е възможна поява на удължаване на QT-интервала (вж. точка 5.3).

Примовист може да се елиминира от организма чрез хемодиализа. Няма обаче данни за това, че хемодиализата е подходяща за предпазване от нефрогенна системна фиброза (НСФ).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: парамагнитна контрастна материя, АТС код: V08CA10

Механизъм на действие

Примовист е парамагнитна контрастна материя за магнитен резонанс.

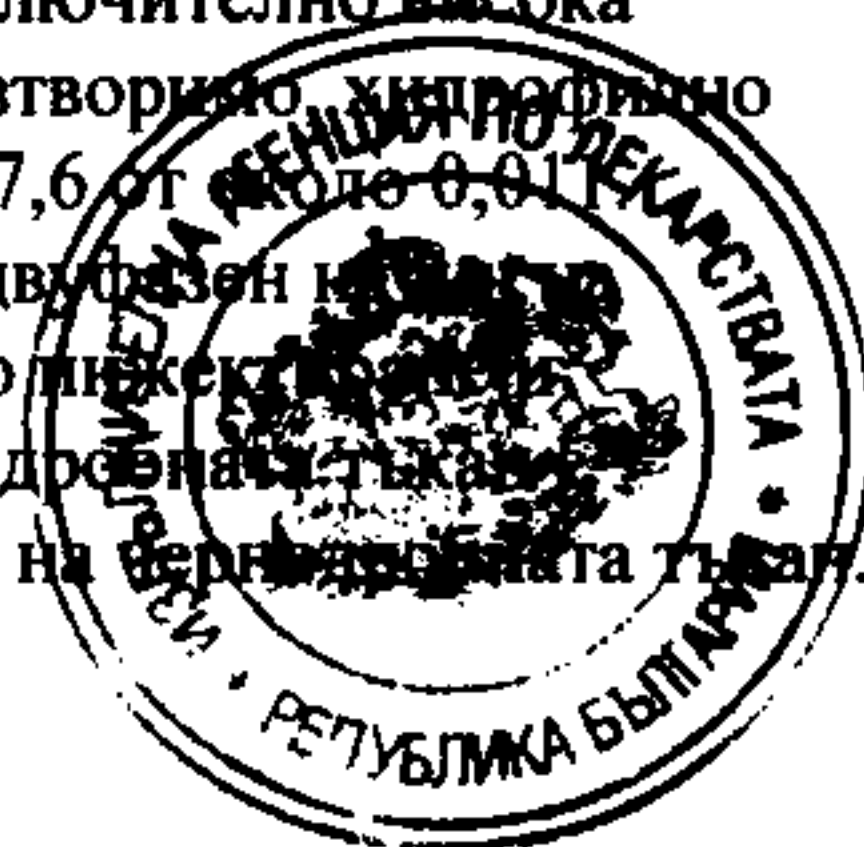
Повишаващият контраста ефект се медира от стабилен гадоксетат (Gd-EOB-DTPA), йонен комплекс от гадолиний (III) и лиганда етоксibenзил-диетилентриамин-пентаоцетна киселина (EOB-DTPA).

При T1-сканиране гадолиниево йон-индуцирано скъсяване на спин-решетъчното време на релаксиране на възбудените атомни ядра води до повишаване силата на сигнала и от тук до по-добър контраст на образа в определени тъкани.

Фармакодинамични ефекти

Динатриев гадоксетат води до явно скъсяване на релаксационните времена дори при ниски концентрации. При pH 7, сила на магнитното поле 0,47 T и 40°C релаксативността (r_1), определена от въздействието върху релаксационното време на спин-кристалната решетка (T_1) на протоните в плазмата, е около 8,18 l/mmol/sec, а релаксативността (r_2), определена от влиянието върху спин-спин релаксационното време (T_2), е около 8,56 l/mmol/sec. При 1,5 T и 37°C съответните релаксативности в плазмата са $r_1 = 6.9$ l/mmol/sec и $r_2 = 8.7$ l/mmol/sec. Релаксативността показва лека обратнопропорционална зависимост от силата на магнитното поле.

EOB-DTPA създава стабилен комплекс с парамагнитния гадолиниев йон с изключително висока термодинамична стабилност ($\log K_{GdI} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA е силно водоразтворимо хидрофилно съединение с коефициент на разпределение между n-бутанол и буфер при pH 7,6 от около 0,01. Поради липофилната си етоксibenзилна част динатриев гадоксетат проявява двуфазно действие: първо, разпределение в извънклетъчното пространство след болусно инжектиране, впоследствие селективно поглъщане от хепатоцити. Релаксативността r_1 в чернодробната тъкан е 16,6 l/mmol/sec (при 0,47 T), което води до повишена интензивност на сигнала на чернодробната тъкан. Впоследствие динатриевият гадоксетат се екскретира в жлъчката.



Лезиите с липсваща или минимална хепатоцитна активност (кисти, метастази, повечето от хепатоцелуларните карциноми) не акумулират Примовист. Високодиференциран хепатоцелуларен карцином може да съдържа активни хепатоцити и да покаже известно усилване във фазата за визуализиране на хепатоцитите. Поради това е необходима допълнителна клинична информация за поставяне на правилната диагноза.

Активното вещество не показва никакво значимо инхибиторно взаимодействие с ензими в клинично релевантни концентрации.

Образна диагностика

След болусно инжектиране на Примовист динамичното визуализиране по време на артериална, портовоенозна и равновесна фаза представя различните времеви характеристики на отделните чернодробни лезии като основа за рентгенографското характеризиране на лезиите.

Предимственото визуализиране на чернодробния паренхим през хепатоцитната фаза помага да се идентифицират броя, сегментното разпределение, визуализирането и очертаването на чернодробните лезии, което помага да се открият съответните лезии. Моделът на подобро различно усилване/избледняване на чернодробните лезии дава информация през динамичната фаза.

Отложената (хепатоцитна) фаза може да бъде проучена в периода от 20 минути след инжектирането с прозорец на визуализиране, продължаващ не по-малко от 120 минути. Резултатите по отношение на диагностичната и технологична ефикасност, получени по време на клиничните проучвания, показват минимално подобрене през 20 минути след инжектирането в сравнение с тези през периода от 10 минути след инжектирането.

Прозорецът на визуализиране спада до 60 минути при пациенти, при които се налага хемодиализа и при пациенти с повишени стойности на билирубина ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Чернодробната екскреция на Примовист води до по-добро визуализиране на структурата на жлъчните пътища.

Физико-химичната характеристика на готовия за приложение разтвор на Примовист е следната:

Осмоларитет при 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Вискозитет при 37°C (mPa·s)	1,19
Плътност при 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Педиатрична популация

Проведено е проучване при 52-ма педиатрични пациенти (на възраст над 2 месеца и под 18 години). Пациентите са били посочени за Примосвит за усилено ЯМР на черния дроб, за оценка на подозирани или известни фокални чернодробни лезии.

Получена е допълнителна диагностична информация, когато комбинирани нативни и усилен MR изображения на черния дроб се сравняват със самостоятелни нативни MR изображения. Съобщавани са сериозни нежелани реакции, но по оценка на изследователите нито една не е свързана с Примовист. Поради ретроспективния характер и малкия размер на извадката на проучването, не може да се направи категорично заключение относно ефикасността и безопасността при тази популация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

След интравенозно приложение профилът концентрация/време на Gd-EOB-DTPA се характеризира с две експоненциално понижение.

Gd-EOB-DTPA се разпределя в извънклетъчното пространство (обем на разпределение в състояние на равновесие 0,21 l/kg).

Съединението е със слабо белтъчно свързване (под 10%).

Съединението преминава в малка степен през плацентарната бариера.

Динатриев гадоксетат е контрастно средство, съдържащо гадолиний (GdCA), от линейния тип. Проучванията показват, че след експозиция на GdCA в тялото се отлага гадолиний. Това включва отлагане в мозъка и други тъкани и органи. При линейните GdCA това може да причини дозозависимо увеличаване на T1-измерения интензитет на сигнала в мозъка, особено в зъбчатото ядро (nucleus dentatus).



dentatus), бледото кълбо (globus palidus) и таламуса. Интензитетът на сигнала се увеличава и неклиничните данни показват, че от линейните GdCA се освобождава гадолиний.

Биотрансформация

Динатриев гадоксетат не се метаболизира.

Елиминиране

Gd-EOB-DTPA се елиминира по равно чрез бъбреците и хепато-билиарния тракт. Времето на полуживот на Gd-EOB-DTPA е около един час. Фармакокинетиката е линейно дозово зависима до доза 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

Регистрираният тотален серумен клирънс (Cl_{tot}) е от около 250 ml/min, докато бъбречният клирънс (Cl_r) е около 120 ml/min.

Характеристика при различни групи пациенти

Популация в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

В съответствие с физиологичните изменения на бъбречната функция с възрастта, плазменният клирънс на динатриев гадоксетат намалява от 210 ml/min при пациенти, които не са в старческа възраст, до 163 ml/min при пациенти в старческа възраст, на 65 години и повече. Терминалният полуживот и системната експозиция са по-високи при пациенти в старческа възраст (2,3 h и 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ в сравнение със съответно 6,1 h и 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Бъбречната екскреция е пълна след 24 часа при всички здрави доброволци, без разлика в старческа възраст ли са или не.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

При пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане се наблюдава леко до умерено повишаване на плазмената концентрация, времето на полуживот и уринарната екскреция, както и понижаване на хепатобилиарната екскреция в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. В същото време не се наблюдават клинично значими разлики в усилването на чернодробния сигнал. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, особено при такива с абнормно високи ($> 3 \text{ mg/dl}$) серумни нива на билирубин, AUC се увеличава до 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ в сравнение с 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ в контролната група. Елиминационният полуживот се повишава до 2,6 h в сравнение с 1,8 h в контролната група. Хепатобилиарната екскреция намалява значително до 5,7% от приложената доза и усилването на чернодробния сигнал при тези пациенти е понижено.

При пациенти с бъбречна недостатъчност в крайна фаза AUC се повишава шесткратно до около 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ и времето на полуживот се увеличава до около 20 h. Хемодиализата повишава клирънса на динатриев гадоксетат (вж. точка 4.4). При средна диализна сесия от около 3 часа, около 30% от дозата динатриевия гадоксетат се отстранява с хемодиализа, започвайки 1 час след инжектирането. В допълнение към клирънса чрез хемодиализа, значителна част от приложената доза гадоксетат се екскретира физиологично при тези пациенти, както е показано чрез средно възстановяване от около 50% в изпражненията в рамките на 4 дни (в границите от 24,6 до 74,0%, $n=6$ пациенти).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания на остра и системната токсичност, генотоксичност и контакт-сенситизиращ потенциал.

Сърдечна безопасност

При кучета с телеметрично съзнание е наблюдавано малко и преходно удължаване на QT-интервала при най-високата тествана доза от 0,5 mmol/kg, което е 20 пъти дозата за хора. При високи концентрации Gd-EOB-DTPA блокира HERG-канала и удължава продължителността на потенциала на действие в изолирани папиларни мускули на морски свинчета. Това показва възможността примивист да предизвика удължаване на QT-интервала при предозиране.

Не са наблюдавани находки при фармакологични проучвания за безопасност при дребни животни.



Репродуктивна токсичност и кърмене

В проучване на ембриотоксичността при зайци след многократното приложение на 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, което е 25,9 пъти дозата за хора (според телесната повърхност) или 80 пъти дозата за хора (според телесното тегло) са наблюдавани увеличен брой постимплантационни загуби и повишена честота на аборти.

При кърмещи плъхове по-малко от 0,5% от интравенозно приложената доза (0,1 mmol/kg) радиоактивно белязан гадоксетат се екскретира в майчиното мляко. Абсорбцията след перорално приложение е много ниска при плъхове с 0,4%.

Данни за млади животни

Проучвания с единична и с повтаряща се доза при новородени и млади плъхове не се различават качествено от тези, наблюдавани при възрастни плъхове, като младите са по-чувствителни.

Локална поносимост

Реакции на локална непоносимост са наблюдавани само след интрамускулно приложение на Gd-EOB-DTPA.

Канцерогенност

Не са провеждани изпитвания за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Тринатриев калоксетат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Трометамол
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години (стъклена предварително напълнена спринцовка).
3 години (пластмасова предварително напълнена спринцовка).

Продуктът трябва да се използва веднага след отварянето.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Съст. 10 ml предварително напълнени спринцовки, състоящи се от безцветно силиконизирно Ph.Eur. тип I стъкло, силиконизиран хлоробутилов еластомерен стопер на буталото, хлоробутилова еластомерна запушалка с гумен накрайник, полисулфонов тип I еластомерен клапан и полипропиленова капачка за обезопасяване на иглата.

Пластмасови спринцовки: 10 ml предварително напълнени спринцовки, състоящи се от безцветна пластмаса от циклоолефинов полимер с плomba за връхчето от термопластичен еластомер, затворена с бутало от силиконизиран бромобутил.



Видове опаковки:

1, 5 и 10 x 5 ml (в 10 ml предварително напълнена спринцовка)

1, 5 и 10 x 7,5 ml (в 10 ml предварително напълнена спринцовка) (само стъклени спринцовки)

1, 5 и 10 x 10 ml (в 10 ml предварително напълнена спринцовка)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Контрол

Този лекарствен продукт представлява бистър, безцветен до бледожълт разтвор. Трябва да се провери визуално преди употреба.

Примовист не следва да се прилага в случай на силна промяна на цвета, поява на видими частици или дефект на първичната опаковка.

Боравене

Примовист е готов за употреба.

Предварително напълнената спринцовка трябва да се подготви за инжектиране непосредствено преди изследването.

Запушалката трябва да се отдели от предварително напълнената спринцовка непосредствено преди употреба.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Специалният етикет върху спринцовките за проследяване трябва да се залепи в картоната/ИЗ на пациента, за да е възможно прецизно документиране на използваната контрастна материя, съдържаща гадолиний. Използваната доза също трябва да бъде записана. Ако се използват електронни досиета на пациентите, в регистъра трябва да се въведат името на продукта, партидният номер и дозата.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20060034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 февруари 2006 г.

Дата на последно подновяване: 21 април 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2025

