

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRIMOVIST® 0.25 mmol/mL enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mL çözeltide 0,25 mmol gadoksetat disodyum (181,43 mg gadoksetat disodyuma eşdeğer) içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir mL çözelti 0,511 mmol (11,755 mg'a eşdeğer) sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

Görünür partikül içermeyen, berrak, renksiz- soluk sarı çözelti.

PRIMOVIST kullanıma hazır çözeltisinin fiziko-kimyasal özellikleri aşağıda listelenmiştir:

37°C'de Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	688
37°C'de Viskozite (mPa·s)	1,19
pH	6,8-8,0

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRIMOVIST fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasında endikedir. T1- ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme lezyonların karakterizasyonu hakkında bilgi sağlar. PRIMOVIST yalnız tanısal bilginin gerekli olduğu ve kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilemediği durumlarda ve gecikmiş faz (hepatosit spesifik faz) görüntüleme gerektiğinde kullanılmalıdır.

Bu tıbbi ürün, yalnızca intravenöz yolla tanısal kullanım içindir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kontrastlı görüntüleme için yeterli en düşük konsantrasyonda kullanılmalıdır. Doz, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanmalı ve bu bölümde belirtilen kilogram başına önerilen doz aşılmamalıdır.

Tavsiye edilen doz

Erişkinler: Kg vücut ağırlığı başına 0,1 mL PRIMOVIST (Kg vücut ağırlığı başına 0,025 mmol'e eşdeğer.)

Uygulama şekli:

Bu ilaç intravenöz uygulama içindir.

Doz, seyreltilmeden bolus enjeksiyon şeklinde uygulanır. Kontrast maddenin enjeksiyonundan sonra intravenöz kanül / yol serum fizyolojik ile yıkanmalıdır.

PRIMOVIST bolus enjeksiyonundan sonra arteriyel, portovenöz ve denge fazları süresince yapılan dinamik görüntüleme, farklı karaciğer lezyon tiplerinin birbirinden farklı zamansal kontrast paternleri olmasından yararlanarak, sınıflandırılmalarını (benign/malign) sağlar ve spesifik özellikleri hakkında bilgi verir. Bunun ötesinde, hipervasküler karaciğer lezyonlarının görselliğini daha iyi hale getirir.

Geç (hepatosit) faz, enjeksiyondan yaklaşık 10 dakika sonra başlamakta (konfirmatif çalışmalarda verilerin çoğu enjeksiyondan sonraki 20 dakikada elde edilmiştir) ve görüntüleme penceresi en az 120 dakika sürmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ve bilirubin değerleri yüksek (> 3 mg/dl) olgularda görüntüleme penceresi 60 dakikaya inmektedir (Bkz. Bölüm “4.5).

Karaciğer parenkiminin hepatosit fazındaki kontrast artışı sayesinde karaciğer lezyonlarının sayısı, segmental dağılımı, görselliği ve delineasyonu desteklenir ve böylece lezyon tespiti daha iyi hale gelir. Karaciğer lezyonlarının birbirinden farklı olan kontrastlanma/arınma paternleri, dinamik fazdan elde edilen bilgiye katkı sağlar.

PRIMOVIST’in hepatik yoldan atılması, safra sisteminin kontrast artışı ile sonuçlanır.

Daha fazla bilgi için “6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler” bölümüne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Tanısal bilginin zorunlu olduğu ve kontrastsız MRG ile elde edilemediği durumlar dışında şiddetli böbrek yetmezliği ($GFR < 30$ mL/dk/1,73 m²) bulunan hastalarda PRIMOVIST kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Eğer PRIMOVIST kullanımından kaçınılamıyorsa, doz 0,025 mmol/kg vücut ağırlığını aşmamalıdır. Bir tarama süresince bir dozdan fazlası kullanılmamalıdır. Tekrarlayan uygulamalar konusundaki bilgi eksikliği nedeniyle, enjeksiyonlar arasındaki süre en az 7 gün olmadıkça PRIMOVIST enjeksiyonları tekrarlanmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda, karaciğer yetmezliği olan ve olmayan hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından fark gözlenmemiştir. Diğer raporlanan klinik deneyimler de karaciğer yetmezliği olan ve sağlıklı kişiler arasında fark tanımlamamıştır (Bkz. Bölüm “5.2). Karaciğer naklinin perioperatif döneminde olan hastalarda PRIMOVIST kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

PRIMOVIST, güvenlik ve etkililik verilerinin yetersizliğine bağlı olarak 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda, genç ve yaşlı (65 yaş ve üzeri) hastalar arasında güvenlik ve etkililik açısından fark gözlenmemiştir. Diğer raporlanan klinik deneyimler de genç ve yaşlı hastalar arasında fark tanımlamamıştır (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MRG için her zamanki güvenlik tedbirleri alınmalıdır; örn. kalp pili ve ferromanyetik implant taşıyan hastalar kabul edilmemelidirler.

Kontrast maddelerin kullanıldığı tanı amaçlı prosedürler yeterli eğitim almış ve gerçekleştirilecek olan prosedür hakkında detaylı bilgi sahibi olan bir hekimin denetiminde yapılmalıdır.

Kontrast maddelerde ilgili deneyimler istenmeyen etkilerin büyük kısmının enjeksiyondan sonra ilk 30 dakika içinde geliştiğini gösterdiğinden hastalar bu süre içinde gözetimde tutulmalıdır.

Böbrek yetmezliği

PRIMOVIST uygulaması öncesinde, tüm hastaların böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden laboratuvar testleri ile taramadan geçirilmesi önerilmektedir.

Akut veya kronik ağır böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30 \text{ mL/dakika/1,73 m}^2$) olan hastalarda bazı gadolinyum içeren kontrast ajanların kullanımı ile ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) bildirimleri bulunmaktadır. Karaciğer transplantasyonu geçiren hastalar, bu popülasyonda akut renal yetmezlik sıklığı yüksek olduğundan özellikle bir risk altındadır. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda ve perioperatif karaciğer transplantasyon döneminde olan hastalarda PRIMOVIST ile NSF oluşabileceği ihtimali nedeniyle, tanısal bilgi gerekmedikçe ve kontrastsız MRG ile elde edilebiliyorsa kullanımından kaçınılmalıdır.

Aşağıda belirtilen hasta gruplarında, gadolinium içeren bazı kontrast maddelerinin kullanımıyla ilişkilendirilen nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) bildirimleri söz konusudur.

Orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu ($GFR < 30-60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$) olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır.

- Akut veya kronik ağır böbrek yetmezliği ($GFR < 30 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$),
- Hepato-renal sendrom veya perioperatif karaciğer transplantasyon dönemi ile ilişkili herhangi bir derecede akut böbrek yetmezliği olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) oluşma riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

PRIMOVIST uygulamasından hemen sonra uygulanan hemodiyaliz PRIMOVIST'in vücuttan uzaklaştırılması için yararlı olabilir.

Hemodiyaliz tedavisi almayan hastalarda NSF'nin önlenmesi veya tedavisi için diyaliz başlatılmasını destekleyen bulgular bulunmamaktadır.

Yaşlılar

Yaşlılarda gadoksetatin renal klirensi bozulmuş olabileceğinden, özellikle 65 yaş ve üzerindeki hastaların böbrek disfonksiyonu taramasından geçirilmesi önemlidir.

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar

Bu konuda sadece sınırlı veriler mevcut olduğundan, PRIMOVIST şiddetli kardiyovasküler sorunları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

PRIMOVIST hipokalemisi düzeltilmemiş hastalarda kullanılmamalıdır.

PRIMOVIST aşağıdaki durumların bulunduğu hastalara uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır:

- bilinen konjenital uzun QT sendromu veya ailede konjenital uzun QT sendromu öyküsü
- kardiyak repolarizasyonu uzatan ilaçları alırken, bilinen daha önce geçirilmiş aritmiler
- kardiyak repolarizasyonu uzattığı bilinen bir ilaç alınması; örn. sınıf III antiaritmik (örn. amiodaron, sotalol).

PRIMOVIST bireysel hastalarda geçici QT uzamasına neden olabilir. (Bkz. Bölüm 5.3).

Aşırı duyarlılık

PRIMOVIST'e karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesi gereklidir.

Şok dahil alerji benzeri reaksiyonların gadolinyum bazlı MRG kontrast maddelerinin uygulanmasından sonra nadiren geliştiği bilinmektedir. Bu reaksiyonların büyük kısmı kontrast maddenin uygulanmasından sonraki yarım saat içinde gerçekleşir. Bununla birlikte, bu sınıftan olan diğer tüm kontrast maddelerde olduğu gibi, nadir olgularda saatler veya günler sonra gecikmiş reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisi için ilaç bulundurulması ve ayrıca acil önlemlerin uygulanması açısından hazırlıklı olunması gerekir.

Şu durumlarda aşırı duyarlılık reaksiyonu riski daha yüksektir:

- geçmişte kontrast madde reaksiyonu bulunması
- bronşiyal astım öyküsü
- alerjik bozukluk öyküsü

Alerjik eğilimi olan hastalarda (özellikle yukarıda belirtilen durumların öyküsü olan hastalarda) PRIMOVIST kullanma kararı özellikle risk-yarar oranı dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra verilmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları beta blokör kullanan hastalarda, özellikle bronşiyal astım varlığında daha yoğun olabilmektedir. Beta blokör kullanan hastaların beta agonistlerle yapılan standart aşırı duyarlılık reaksiyonu tedavilerine refrakter olabilecekleri dikkate alınmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişmesi halinde, kontrast madde uygulaması derhal kesilmelidir.

Lokal intolerans

Fokal nekroz gibi lokal intolerans reaksiyonlarına neden olabileceğinden İntramüsküler uygulamadan kesinlikle kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

Vücuttaki birikim

Gadoksetat disodyum uygulamasını takiben gadolinyum beyinde ve vücudun diğer dokularında (kemikler, karaciğer, böbrekler, deri) birikebilir ve beyinde özellikle dentat nükleus, globus pallidus ve talamusta doza bağlı olarak T1-ağırlıklı sinyal yoğunluğunun artışına neden olabilir. Bu birikimin ne gibi klinik sonuçlara yol açabileceği bilinmemektedir. Tekrarlanan taramaların gerekli olduğu hastalarda PRIMOVIST® kullanmanın olası tanısal yararları, beyin ve diğer dokularda gadolinyum birikme olasılığına ağır basması gerekir.

Sodyum:

PRIMOVIIST doz başına (70 kg'lık bir insana verilen doz esas alınarak) 4 mmol (82 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

OATP (organik anyon transport proteinleri) inhibitörleri ile etkileşim

Hayvan çalışmaları anyonik tıbbi ürünler sınıfına ait maddelerin, örn. rifampisin, PRIMOVIST®'in hepatik alımını bloke ettiğini, bu nedenle hepatik kontrast etkisini azalttığını göstermektedir. Bu durumda PRIMOVIST enjeksiyonunundan beklenen fayda sınırlı kalabilir. Bundan başka hayvan çalışmalarında ilaçlarla bilinen etkileşimi yoktur.

Sağlıklı kişilerde yapılan bir etkileşim çalışması OATP inhibitörü eritromisinin birlikte uygulanmasının PRIMOVIST'in etkililiğini ve farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir. Diğer ilaçlarla başka klinik etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Bilirubin veya ferritin seviyeleri yükselmiş hastalarda etkileşim

Yükselmiş bilirubin (>3 mg/dl) veya ferritin seviyeleri PRIMOVIST'in hepatik kontrast etkisini azaltabilir. Eğer bu hastalarda PRIMOVIST kullanılırsa manyetik rezonans görüntüleme PRIMOVIST uygulamasından sonra 60 dakika içinde tamamlanmalıdır (Bkz. Bölüm "5.2).

Diyagnostik testlerle etkileşim

Kontrast madde solüsyonunda bulunan serbest kompleks oluşturuıcı ajan kaloksetat trisodyum nedeniyle PRIMOVIST tetkikinden sonraki 24 saat içerisinde kompleksometrik metod kullanılarak yapılan serum demir tayini (örn. Ferrocine kompleksasyon metodu) yanlış yüksek ya da düşük değer verebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından genç hastalar için klinik tecrübe yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)-

Kontraseptiflerle olan ilaç etkileşimi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gadolinium bazlı kontrast maddelere ilişkin veriler sınırlıdır. Gadolinium plasentayı geçebilir. Gadolinium maruziyetinin fetüste advers etkilerle ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, tekrarlanan yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). PRIMOVIST, kadının klinik durumu gadoksetat kullanımını gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Gadolinyum içeren kontrast maddeler çok küçük miktarlarda anne sütüne geçer (Bkz. Bölüm 5.3).

Klinik dozlarda, sütle atılan miktarın az olması ve bağırsaktan emilimin zayıf olması nedeniyle bebek üzerinde herhangi bir etki beklenmez. PRIMOVIST uygulamasından sonra 24 saatlik bir süre boyunca emzirmeye devam edilmesi veya emzirmenin kesilmesi, doktorun ve emziren annenin takdirine bağlı olmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmalarında fertilitede bozulma görülmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PRIMOVIST'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

PRIMOVIST'in genel güvenlik profili klinik çalışmalardaki 1900'den fazla hastaya ve pazarlama sonrası çalışmalara dayanmaktadır.

PRIMOVIST kullanan hastalarda en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonları (>%0,5) bulantı, baş ağrısı, sıcaklık hissi, kan basıncı artışı ve baş dönmesidir.

PRIMOVIST kullanan hastalardaki en ciddi advers ilaç reaksiyonu anafilaktik şoktur.

Gecikmiş alerjik reaksiyonlar (saatler – günler sonra) nadiren gözlenir.

Advers etkilerin çoğu hafif veya orta şiddette olmuştur.

PRIMOVIST ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları aşağıda sunulmaktadır. Sistem Organ Sınıfına (MedDRA versiyon 12.1) göre klasifiye edilmişlerdir. Belli bir reaksiyonu, sinonimlerini ve ilişkili durumları tanımlamak için en uygun MedDRA terimi kullanılmaktadır.

Advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

Bağıışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık / anafilaktoid reaksiyon (ör. Şok*, hipotansiyon, faringolaringeal ödem, ürtiker, yüz ödemi, rinit, konjonktivit, karın ağrısı, hipoestezi, hışırmak, öksürmek, solukluk)

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Vertigo, baş dönmesi, parestezi, tat alma bozukluğu, parosmi

Seyrek: Akatizi, tremor

Bilinmiyor: Huzursuzluk

Kardiyak bozukluklar

Seyrek: Dal bloğu, palpitasyon

Bilinmiyor: Taşikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Kan basıncında artış, kızarma

Respiratuvar, toraks ve mediasten bozuklukları

Yaygın olmayan: Respiratuvar bozukluklar (dispne*, solunumsal stres)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, ağız kuruluğu

Seyrek: Oral rahatsızlık, tükürük artışı

Deri ve deri altı dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı**

Seyrek: Makülopapüler döküntü, terleme artışı

Kas iskelet sistemi ve bağ doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, enjeksiyon yeri reaksiyonları***, sıcaklık hissi, titreme, bitkinlik, anormal hissetme

Seyrek: Rahatsızlık, kırıklık

* Hayatı tehdit eden ve/veya fatal vakalar raporlanmıştır. Bu raporlar pazarlama sonrası deneyimden elde edilmiştir.

** Kaşıntı (Jeneralize, gözde)

***Enjeksiyon yeri reaksiyonları (çeşitli) aşağıdaki terimleri kapsar: enjeksiyon yeri ekstremitasyonu, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde irritasyon, enjeksiyon yerinde ağrı

Gadolinium içeren bazı kontrast maddelerin kullanımıyla nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) vakaları raporlanmıştır (Bkz. Bölüm-4.4)

PRIMOVIST uygulamasından sonra hastaların %1'inden azında hafif yükselmiş serum demir ve serum bilirubin değerleri gözlenmiştir. Fakat değerler normal değerlerin 2-3 katını aşmamıştır ve bunlar 1-4 gün içinde semptomsuz bir şekilde ilk değerlerine dönmüşlerdir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gadoksetat disodyumun test edilen en yüksek tek dozu olan 0,4 mL/kg (0,1 mmol/kg) vücut ağırlığı iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda sınırlı sayıdaki hastada 2,0 mL/kg (0,5 mmol/kg) vücut ağırlığı doz kullanılmış olup bu hastalarda advers etki oluşumu sıklaştıysa da yeni bir advers etki bulunmamıştır.

İstenmeyen aşırı doz aşımı durumunda, hasta kardiyak monitörizasyon de dahil olmak üzere dikkatle gözlenmelidir. Bu durumda QT uzamalarının indüksiyonu olasıdır (Bkz. Bölüm 5.3).

PRIMOVIST hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak, nefrojenik sistemik fibrozisin (NSF) önlenmesi için hemodiyalizin uygun olduğuna dair bir kanıt yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Paramanyetik kontrast madde
ATC kodu: V08C A10

Etki mekanizması

PRIMOVIST, manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan paramanyetik bir kontrast maddedir.

Kontrast artırıcı etkiden gadolinyumdan ve etoksibenzil-dietilenetriamin-pentaasetik asitten oluşan iyonik bir kompleks olan gadoksetat (EOB-DTPA) sorumludur.

Proton manyetik rezonans görüntülemelerde T₁-ağırlıklı tarama kullanıldığında gadolinyum iyonu, uyarılmış atom çekirdeklerinin "spin-lattice" relaksasyon süresini kısaltarak, sinyal yoğunluğunda ve böylece belirli dokuların kontrastında bir artış sağlamaktadır.

Farmakodinamik etkiler

Gadoksetat disodyum düşük konsantrasyonlarda bile relaksasyon zamanının belirgin kısalmasına neden olur. pH 7'de T manyetik alan gücü 0,47, 40°C relaksivite (r₁) – plazmada protonların spin-kafes relaksasyon zamanına etkisinden bulunmuştur- yaklaşık 8,18 L/(mmol.sn) ve relaksivite (r₂) - spin-spin relaksasyon zamanına etkisinden bulunmuştur yaklaşık 8,56 L/(mmol.sn)'dir. 1,5 T'de ve 37°C'de plazmadaki ilgili relaksiviteler r₁=6,9 L/(mmol.sn), r₂=8,7 L/(mmol.sn)'dir.

Etoksibenzil-dietilentriaminpentaasetat, paramanyetik gadolinyum iyonu ile oldukça yüksek bir *in vivo* ve *in vitro* stabiliteye sahip kompleks oluşturmaktadır (termodinamik stabilite sabiti: log K_{Gdl} = 23,46). Gadoksetat disodyum, pH 7.6'da n-butanol ile tampon arasındaki bölünme katsayısı 0,011 olan suda çok iyi çözünen hidrofilik bir bileşiktir. Lipofilik etoksibenzil grubu nedeniyle gadoksetat disodyum bifazik etki mekanizması gösterir: önce bolus enjeksiyonun ardından ekstraselüler boşluğa dağılır ve sonra hepatositlere selektif olarak alınır. Karaciğer dokusundaki relaksivite r₁ 16,6 L/(mmol.sn) (0,47 T'de)'dir, bu durum karaciğer dokusunun artmış sinyal yoğunluğuyla sonuçlanır. Ardından gadoksetat disodyum safraya atılır.

Hepatosit fonksiyonu olmayan veya minimal düzeyde olan lezyonlarda (kistler, metastazlar, hepatosellüler karsinomların çoğunluğu) PRIMOVIST birikimi görülmez. İyi diferansiye hepatosellüler karsinom, fonksiyonel hepatositler içerebilir ve hepatosit görüntüleme fazında bir miktar kontrast artışı gösterebilir. Bu nedenle, doğru bir teşhisi desteklemek için ilave klinik bilgilere ihtiyaç vardır.

Madde, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, enzimlerle anlamlı bir inhibitör etkileşimi göstermez.

Görüntüleme

Dinamik görüntüleme, radyolojik lezyon karakterizasyonu için PRIMOVIST'in bolus enjeksiyonundan sonra, arteriyel, portovenöz ve denge fazları sırasında temel olarak farklı karaciğer lezyonlarının zamansal kontrast artışı paterlerinin farklılığından yararlanır.

Hepatosit fazı sırasında karaciğer parankiminin kontrast artışı, karaciğer lezyonlarının sayısının, segmental dağılımının, görselleştirilmesinin ve tanımlanmasının belirlenmesine yardımcı olarak lezyon tespitini sağlar. Karaciğer lezyonlarının diferansiyel kontrast artışı/arınma paterni, dinamik fazdan gelen bilgilere katkıda bulunur.

Gecikmiş (hepatosit) faz, enjeksiyondan 20 dakika sonra en az 120 dakika süren bir görüntüleme penceresi ile incelenebilir. Klinik çalışmaların tanısal ve teknik etkililik sonuçları, enjeksiyondan 20 dakika sonra, enjeksiyondan 10 dakika sonra olanlara göre minimal bir gelişme gösterir.

Hemodiyaliz gerektiren hastalarda ve bilirubin değerleri yüksek (>3 mg/dL) hastalarda görüntüleme penceresi 60 dakikaya düşürülür.

PRIMOVIST'in hepatik atılımı, biliyer yapılarda kontrast artışına neden olur.

PRIMOVIST kullanıma hazır çözeltinin fiziko-kimyasal özellikleri aşağıdaki gibidir:

37 °C'deki Osmolalite (mOsm/kg H ₂ O)	688
37 °C'deki Viskozite (mPa.s)	1,19
37 °C'deki Yoğunluk (g/mL)	1,0881
pH	7,4

Pediyatrik popülasyon

52 pediyatrik hastada (yaşları > 2 ay ve < 18 yaş) gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. Hastalar, şüpheli veya bilinen fokal karaciğer lezyonlarını değerlendirmek için PRIMOVIST kontrastlı karaciğer MRG'ye yönlendirilmiştir. Birleştirilmiş kontrastsız ve kontrastlı karaciğer MR görüntüleri, yalnızca kontrastsız MR görüntüleri ile karşılaştırıldığında, ek tanısal bilgiler elde edilmiştir. Ciddi advers olaylar rapor edilmiş, ancak hiçbirisi araştırmacı tarafından PRIMOVIST ile ilgili olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın retrospektif doğası ve küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle, bu popülasyondaki etkililik ve güvenliliğe ilişkin kesin bir sonuca varılamaz.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra, Gd-EOB-DTPA'nın plazma konsantrasyonu-zaman profili bi-eksponansiyal azalma ile karakterizedir.

Gd-EOB-DTPA ekstraselüler boşlukta dağılır (kararlı durumda dağılım hacmi yaklaşık 0,21 L/kg'dır). Madde sadece küçük protein bağlanması sağlar (%10'dan az).—Bileşik, plasenta bariyerinden yalnızca küçük bir oranda yayılır.

Gadoksetat disodyum lineer bir GdCA'dır. Çalışmalar, GdCA'lara maruziyetten sonra gadolinyumun vücutta tutulduğunu göstermiştir. Buna, beyinde ve diğer doku ve organlarda tutulma dahildir. Lineer GdCA'lar ile bu, beyinde, özellikle dentat nukleus, globus pallidus ve talamusta T1-

ağırlıklı sinyal yoğunluğunda doza bağlı artışlara neden olabilir. Sinyal yoğunluğu artışları ve klinik dışı veriler, gadolinyumun lineer GdCA'lardan salındığını gösterir.

Metabolizma:

Gadoksetat disodyum metabolize edilmez.

Eliminasyon:

Gd-EOB-DTPA, böbrek ve hepatobiliyer yollardan eşit olarak elimine edilir. Gd-EOB-DTPA'nın yarılanma ömrünün yaklaşık 1,0 saat olduğu görülmüştür. Farmakokinetik, 0,4 mL/kg (100 mikromol/kg) doza kadar doz lineer olmuştur.

Yaklaşık 250 mL/dk.'lık bir toplam serum klerensi (Cl_{tot}) kaydedilirken, renal klerens (Cl_r) yaklaşık 120 mL/dk.'ya karşılık gelir.

Özel hasta popülasyonundaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üstü):

Yaşla birlikte renal fonksiyonlardaki fizyolojik değişime bağlı olarak, gadoksetat disodyumun plazma klerensi yaşlı olmayan kişilerde 210 mL/dk'dan 65 yaş ve üzerindeki yaşlı kişilerde 163 mL/dk'ya düşmüştür. Terminal yarılanma ömrü ve sistemik maruziyet yaşlılarda (sırasıyla 2,3 saat ve 0,197 mmol*s/L) kontrol grubuna göre (sırasıyla 1,8 saat ve 0,160 mmol*s/L) daha fazladır. Renal atılım yaşlı ve yaşlı olmayan sağlıklı kişilerde farklılık göstermeden 24 saat sonra tamamlanır.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda, normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalara kıyasla plazma konsantrasyonunda, yarılanma ömründe ve idrarla atımda hafif ila orta derecede bir artış ve hepatobiliyer atımda ise azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, hepatik sinyal artışında klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan, özellikle anormal derecede yüksek (> 3 mg/dL) serum bilirubin düzeylerine sahip olan hastalarda, kontrol grubundaki 0,160 mmol*s/L'ye kıyasla, EAA 0,259 mmol*s/L'ye yükselmiştir. Kontrol grubundaki 1,8 saate kıyasla, eliminasyon yarılanma ömrü 2,6 saate yükselmiştir. Hepatobiliyer atılım, uygulanan dozun %5,7'sine büyük ölçüde azalmış olup bu hastalarda hepatik sinyal artışı azalmıştır.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda EAA 6 kat artarak yaklaşık 0,903 mmol*saat/L'ye ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 20 saate uzamıştır. Hemodiyaliz, gadoksetat disodyumun klerensini artırmıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Yaklaşık 3 saatlik ortalama bir diyaliz seansında, gadoksetat disodyum dozunun yaklaşık %30'u, enjeksiyondan 1 saat sonra başlanarak hemodiyaliz ile uzaklaştırılmıştır. Hemodiyaliz ile klerense ilave olarak, 4 gün içinde dışkıda yaklaşık %50'lik bir ortalama geri kazanımla gösterildiği üzere (aralık %24.6 ila %74.0, n=6 hasta), bu hastalarda uygulanan gadoksetat dozunun anlamlı bir kısmı safra yoluyla atılır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Akut ve subkronik toksisite, genotoksisite ve temas ile duyarlılaştırıcı potansiyele ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak klinik öncesi verilerde insanlar için özel bir risk ortaya çıkmamıştır.

Kardiyak güvenlik:

Telemetri kullanılarak bilinci açık köpeklerde yapılan çalışmalarda, insanlara uygulanan dozunun 20 katına eşdeğer olmak üzere test edilen 0,5 mmol/kg'lık en yüksek dozda küçük ve geçici bir QT uzaması gözlenmiştir. Gd-EOB-DTPA, yüksek konsantrasyonlarda, HERG kanallarını bloke etmiş ve izole kobay papiller kaslarında aksiyon potansiyeli süresini uzatmıştır. Bu bulgu, PRIMOVIST'in doz aşımını takiben QT uzamasını indükleyebileceğini göstermektedir.

Diğer organ sistemlerinde yapılan güvenlik farmakolojisi çalışmalarında herhangi bir anormal bulgu gözlenmemiştir.

Üreme toksikolojisi ve laktasyon:

Tavşanlarda yapılan bir embriyotoksitesite çalışmasında, 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA'nın tekrarlı olarak uygulanmasını takiben implantasyon sonrası kayıplarda ve düşük oranında artış gözlenmiştir; bu doz, insanlar için (vücut yüzey alanına göre) önerilen dozun 25,9 katına veya (vücut ağırlığına göre) yaklaşık 80 katına eşdeğerdir.

Emziren sıçanlarda, radyoaktif işaretli gadoksetatin intravenöz yoldan uygulanan dozunun (0,1 mmol/kg) %0,5'inden daha azı sütle atılmıştır. Sıçanlarda oral uygulamadan sonra emilimin %0,4 ile çok düşük olduğu kaydedilmiştir.

Lokal tolerans:

Lokal intolerans reaksiyonları, yalnızca Gd-EOB-DTPA'nın intramusküler yoldan uygulanması sonrasında gözlenmiştir.

Karsinojenite:

Karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kaloksetat trisodyum (Ca-EOB-DTPA)
Hidroklorik asit % 3,6 (a/a) (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)
Trometamol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Çalışmalar mevcut olmadığından, bu ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf Ömrü

36 ay.

Kabın ilk açılmasından sonraki raf ömrü: PRIMOVIST kimyasal ve fiziksel açıdan stabildir. Mikrobiyolojik açıdan ise, ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Sikloolefin polimer renksiz TPE başlık ucu ve bromobütil gri silikonlu piston tıpası bulunan kullanıma hazır 10 mL'lik plastik enjektör

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Görsel Kontrol

İlaç kullanmadan önce görsel olarak incelenmelidir.

Ciddi renk değişikliği, partiküler madde oluşması veya ambalajda bir hasar olması durumunda PRIMOVIST kullanılmamalıdır.

Kullanım

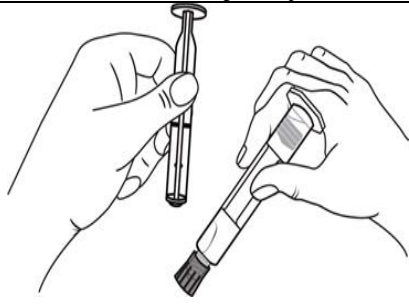
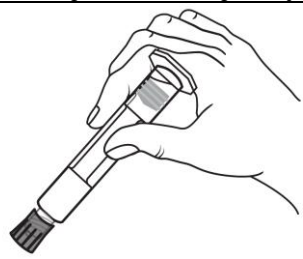
PRIMOVIST kullanıma hazır bir çözeltidir.

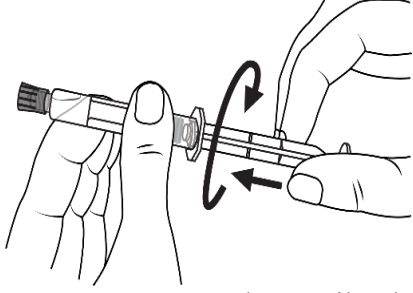
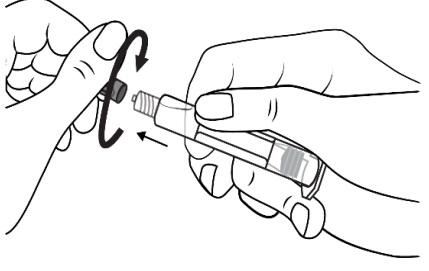
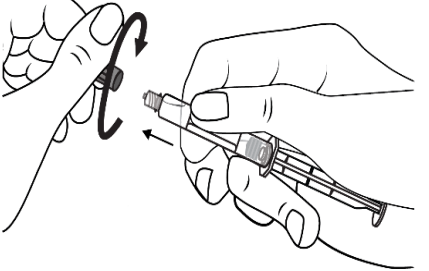
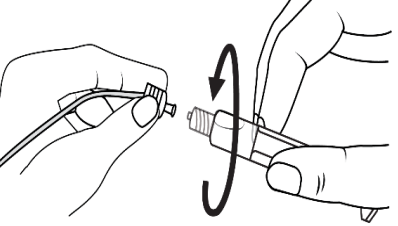
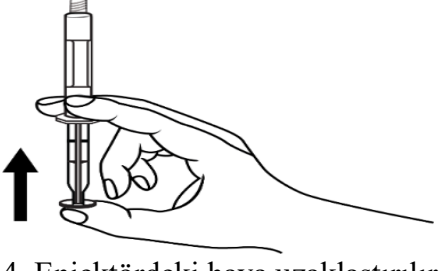
Kullanıma hazır enjektör uygulamanın hemen öncesinde enjeksiyona hazır hale getirilmelidir. Kullanıma hazır enjektörün uç kısımda yer alan kapak, uygulamanın hemen öncesinde çıkartılmalıdır ve bir tetkik seansından arta kalan kontrast madde lokal gerekliliklere göre imha edilmelidir.

Kullanılan gadolinyum kontrast maddesinin doğru bir şekilde kaydedilmesini sağlamak amacıyla, enjektörlerin üzerindeki soyulabilen takip etiketi hasta kayıt defterine yapıştırılmalıdır. Ayrıca, kullanılan doz da kaydedilmelidir.

Elektronik hasta kayıtları kullanılıyorsa, ürün adı, seri numarası ve doz hasta kayıt alanına girilmelidir.

Polimer kullanıma hazır enjektörler

Manuel enjeksiyon	Güç enjektörlü enjeksiyon
 1. Enjektör ve piston çubuğu çıkarılır.	 1. Enjektör çıkarılır.

 2. Piston tıpası saat yönünde çevrilerek enjektöre yerleştirilir.	 2. Kapak çevrilerek açılır.
 3. Kapak çevrilerek açılır.	 3. Enjektörün ucu saat yönünde çevrilerek bağlantı sistemine bağlanır. Cihaz talimatlarına göre ilerlenir.
 4. Enjektördeki hava uzaklaştırılır.	

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
 Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
 34770 Ümraniye / İstanbul
 Tel: 0216 528 36 00
 Faks: 0216 528 36 12

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

124/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.06.2008
 Ruhsat yenileme tarihi: 10.06.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ