

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRIMOVIST® 0.25 mmol/ml i.v. enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

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. (bakınız "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri")

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

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

Bu tıbbi ürün, yalnızca diagnostik kullanım içindir.

- Karaciğerin T₁-ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddedir.
- Dinamik ve geç görüntülemelerde, hepatik lezyonların saptanmasını iyileştirir (örn. sayı, boyut, segmental dağılım ve görsellik) ve fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonu ile klasifikasyonu hakkında ek bilgi sağlayarak diagnostik güvenilirliğini artırır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

Tavsiye edilen doz

Erişkinler: Kg vücut ağırlığı başına 0.1 ml PRIMOVIST® (Kg vücut ağırlığı başına 25µmol'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 görsellliğini 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 (bakınız “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

Karaciğer parenkiminin hepatosit fazındaki kontrast artışı sayesinde karaciğer lezyonlarının sayısı, segmental dağılımı, görüllüğü 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.

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

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 yetmezliğı: Klinik çalışmalarda, böbrek yetmezliğı olan ve olmayan hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından fark gözlenmemiştir. Gadoksetat disodyumun eliminasyonu böbrek yetmezliğı olan hastalarda uzamıştır. Diyagnostik olarak kullanışlı görüntüler elde edebilmek için, doz ayarlaması önerilmemektedir (bakınız “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler”).

Karaciğer yetmezliğı: Doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda, karaciğer yetmezliğı olan ve olmayan hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından fark gözlenmemiştir. Diğer raporlanan klinik deneyimler de karaciğer yetmezliğı olan ve sağlıklı kişiler arasında fark tanımlamamıştır (bakınız “5.2 Farmakokinetik Özellikler”).

Pediyatrik popülasyon: PRIMOVIST®, güvenlilik ve etkililik verilerinin yetersizliğıne bağılı olarak 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Geriatrik popülasyon: Doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda, genç ve yaşlı (65 yaş ve üzeri) hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından fark gözlenmemiştir. Diğer raporlanan klinik deneyimler de genç ve yaşlı hastalar arasında fark tanımlamamıştır (bakınız “5.2 Farmakokinetik Özellikler”).

4.3 Kontrendikasyonlar

Kontrendikasyonu yoktur.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık

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

Diğer intravenöz kontrast maddeleriyle görüldüğü üzere, PRIMOVIST®, şok da dahil olmak üzere ciddi reaksiyonlara varabilen, kardiyovasküler, solunumsal ve kütanöz tablolarla karakterize anafloktoid/aşırı duyarlılık ya da diğer idyosinkratik reaksiyonlarla ilişkilendirilebilir.

Şu durumlarda aşırı duyarlılık reaksiyonu riski daha yüksektir:

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

Alerjik yatkınlığı olan hastalarda PRIMOVIST® kullanma kararı dikkatli bir yarar-risk değerlendirilmesinden sonra verilmelidir.

Bu reaksiyonların çoğu uygulamadan sonraki yarım saat içinde oluşmaktadır. Bu nedenle, hastanın prosedür sonrası gözlemlenmesi önerilmektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tedavisine yönelik ilaçlar ve acil önlemlerin hazır tutulması gereklidir.

Nadiren birkaç saat ile birkaç güne kadar değişen aralıkta gecikmiş reaksiyonlar gözlenmektedir (bakınız “4.8 İstenmeyen etkiler”).

Beta bloker kullanımı sırasında bu gibi reaksiyonlar gelişen hastalar, beta agonistlerin tedavi edici etkisine dirençli olabilirler.

Kardiyovasküler hastalık

Henüz eldeki veriler sınırlı olduğu için, ciddi kardiyovasküler problemleri olan hastalara PRIMOVIST® uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Bozulmuş renal fonksiyon

Sağlıklı kişilerde, gadoksetat disodyum renal ve hepatobiliyer yollardan eşit olarak elimine edilir.

PRIMOVIST® uygulamasından önce tüm hastaların, tıbbi öykü ve/veya laboratuvar test sonuçları belirlenerek böbrek fonksiyon bozukluğu açısından incelenmesi önerilmektedir.

Ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrast madde eliminasyonu geciktiğinden yararlar risklerle dikkatli bir şekilde karşılaştırılmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda yeniden uygulama yapmadan önce kontrast maddenin eliminasyonu için yeterli zamanın geçtiğinden emin olunmalıdır.

Gadoksetat disodyum vücuttan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Uygulanan dozun yaklaşık % 30'u, enjeksiyondan 1 saat sonra başlayan ve 3 saat süren tek bir diyaliz seansı ile vücuttan uzaklaştırılır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, gadoksetat disodyum gözlem periyodunda 6 gün içerisinde, çoğunlukla da 3 gün içerisinde diyaliz ya da safra yoluyla tamamen atılır.

PRIMOVIST® uygulaması sırasında hemodiyalize giren hastalarda kontrast madde eliminasyonunu artırmak üzere PRIMOVIST® uygulamasının ardından hemodiyalizin hemen başlatılması göz önünde bulundurulmalıdır (bakınız “5.2 Farmakokinetik Özellikler”).

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®'in tanısal dozu ve ikili eliminasyon yolu (renal ve hepatobiliyer) göz önünde

bulundurulduğunda, vücuttaki gadolinium maruziyeti düşük olmasına rağmen, PRIMOVIST® kullanımında NSF'nin ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır. Dolayısıyla PRIMOVIST® bu hastalarda dikkatli bir risk/yarar değerlendirmesi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır (bakınız “4.8 İstenmeyen etkiler”).

Lokal intolerans

İntramusküler uygulamadan kesinlikle kaçınılmalıdır, çünkü fokal nekroz da dahil olmak üzere lokal intoleransa neden olabilir (bakınız “5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri”).

Herhangi bir paramanyetik kontrast maddede olduğu gibi PRIMOVIST®, kontrastsız MRG’de görülen lezyonların görüntülenmesini azaltabilir. Bu nedenle PRIMOVIST® MRG taramaları, eşlik eden kontrastsız MRG taramaları olmaksızın yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

Sodyum:

PRIMOVIST® 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 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® enjeksiyonunun 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 (bakınız “5.2 Farmakokinetik Özellikler”).

Diagnostik testlerle etkileşim

Kontrast madde solüsyonunda bulunan serbest kompleks oluşturuçu 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)

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bakınız “5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri”). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gadoksetat disodyum ile ilişkili olarak, ilaç maruziyetinin söz konusu olduğu gebeliklere ilişkin hiçbir çalışma verisi bulunmamaktadır.

Klinik olarak geçerli dozlarda yapılan hayvan çalışmaları tekrarlayan uygulamalardan sonra reproduktif toksisite göstermemiştir.

İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

PRIMOVIST®, gebelik sırasında sadece eğer kadının klinik durumu gadoksetat disodyum kullanımını gerektiriyorsa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Gadoksetat disodyumun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Gadoksetatın anne sütüne minimal miktarda (intravenöz olarak uygulanan dozun %0,5'inden az) geçtiğini ve gastrointestinal kanaldan emiliminin az (oral olarak uygulanan dozun yaklaşık % 0.4'ü idrarla atılır) olduğunu gösteren klinik dışı veriler vardır.

Klinik dozlarda, bebek üzerine etkisi yoktur ve PRIMOVIST® emzirme sırasında kullanılabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PRIMOVIST® erkek ve dişi tavşanlarda tek insan dozunun vücut yüzey alanına göre 6.5 katı ve vücut ağırlığına göre 40 katı verildiğinde, fertilite ve genel reproduktif performans üzerine etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bilinmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

PRIMOVIST®'in genel güvenlik profili klinik çalışmalarda 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 / anaflaktoid 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, palpasyon

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 ekstrevasyonu, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde soğukluk, enjeksiyon yerinde irritasyon, enjeksiyon yerinde ağrı

Gadolinium içeren bazı kontrast maddelerin kullanımıyla nefrojenik sistemik fibrozis (NSF) vakaları raporlanmıştır (bakınız “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

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.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Gadoksetat disodyumun test edilen en yüksek tek dozu olan 0.4 ml/kg (100µmol/kg) vücut ağırlığı iyi tolere edilmiştir. Klinik çalışmalarda sınırlı sayıdaki hastada 2.0 ml/kg (500 µmol/kg) vücut ağırlığı doz kullanılmış olup bu hastalarda advers etki oluşumu sıklığına da yeni bir advers etki bulunmamıştır.

PRIMOVIST®'in düşük hacmi ve son derece düşük gastrointestinal absorpsiyon oranı göz önüne alındığında ve ayrıca akut toksisite verileri temel alındığında, kontrast maddenin yanlışlıkla oral alımına bağlı zehirlenme olasılığı son derece düşüktür. Klinik kullanımda hiç doz aşımı gözlenmemiş ve bildirilmemiştir. Bu nedenle, doz aşımının belirti ve bulguları tanımlanamamaktadır.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olan hastalar

Böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonu önemli derecede bozuk olan hastalarda yanlışlıkla çok aşırı doz kullanılması durumunda, PRIMOVIST® hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (bakınız "4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemler" ve "5.2 Farmakokinetik özellikler").

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 görüntülemede 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-dietilentiainpentaasetat, paramanyetik gadolinyum iyonu ile oldukça yüksek bir *in vivo* ve *in vitro* stabiliteye sahip kompleks oluşturmaktadır (termodinamik stabilite sabiti: log K_{GdI} = 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 r_1 16.6 L/(mmol.sn) (0.47 T'de)'dir, bu durum karaciğer dokusunun artmış sinyal yoğunluğuyla sonuçlanır. Ardından gadoksetat disodyum safraya atılır.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda enzimlerle anlamlı inhibitör etkileşime girmez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Gadoksetat disodyum organizmada diğer yüksek hidrofilik, biyolojik olarak inert, böbreklerden ve hepatobiliyer yoldan atılan maddeler gibi davranır.

Emilim ve dağılım:

İntravenöz uygulamadan sonra, gadoksetat disodyumun plazma konsantrasyonu-zaman profili bi-eksponansiyal azalma ile karakterizedir. Kararlı durumda gadoksetat disodyumun total dağılım hacmi yaklaşık 0.21 L/kg'dır (ekstraselüler boşluk). Plazma proteinlere bağlanma % 10'dan azdır.

Madde sıçanlarda üzerinde gösterildiği gibi sağlam kan beyin bariyerini geçemez ve sadece plasental bariyerden çok küçük miktarda geçebilir.

Emziren sıçanlarda radyoaktif olarak etiketlenmiş gadoksetatın intravenöz olarak uygulanan dozunun (0.1 mmol/kg) %0.5'inden azı anne sütüne geçer. Oral uygulamadan sonra emilim sıçanlarda % 0.4 kadar azdır.

Metabolizma:

Gadoksetat disodyum metabolize edilmez.

Eliminasyon:

Gadoksetat disodyum renal ve hepatobiliyer yoldan eşit miktarlarda tamamen atılır.

Gadoksetatın intravenöz enjeksiyonundan 7 gün sonra uygulanan dozun %1'inden daha azı sıçanların ve maymunların vücutlarında bulunmuştur. Bunlardan en yüksek konsantrasyon böbrekte ve karaciğerde bulunmuştur.

Gadoksetat disodyumun (doz 0.01- 0.1 mmol/kg) sağlıklı kişilerde gözlenen ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 1 saattir.

Total serum klerensi (CL) 250 ml/dk'dır. Renal klerens (CL_R) sağlıklı bireylerdeki glomerüler filtrasyon değerine benzer, 120 mL/dk.'ya denk gelmektedir.

Doğrusallık ve doğrusal olmayan durum:

Gadoksetat disodyum lineer farmakokinetik (ör. Farmakokinetik parametreler dozla orantılı değişir) gösterir ve 100 µmol/kg (0.4 ml/kg) vücut ağırlığına kadar dozlarda doz bağımlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

25 µmol/kg vücut ağırlığı PRIMOVIST® ile yapılan bir faz 3 çalışma çeşitli yaş gruplarından (yaşlılar da dahil) farklı düzeylerde karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, eşzamanlı karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastaları ve sağlıklı kişileri karşılaştırmıştır.

Cinsiyet:

Total klerens kadınlarda (185 ml/dk) erkeklerden (236 ml/dk) yaklaşık % 20 daha düşüktür.

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 (2.3 saat ve 197 $\mu\text{mol*s/L}$, sırayla) kontrol grubuna göre (1.8 saat ve 160 $\mu\text{mol*s/L}$, sırayla) daha fazladır. Renal atılım yaşlı ve yaşlı olmayan sağlıklı kişilerde farklılık göstermeden 24 saat sonra tamamlanır.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği

Orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda, EAA (Eğri altındaki alan)'de 237 $\mu\text{mol*s/L}$ 'ye ve terminal yarı ömürde 2.2 saate artış gözlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, EAA 903 $\mu\text{mol*s/L}$ 'ye artmıştır ve terminal yarı ömür yaklaşık 20 saate uzamıştır. Uygulanan dozun yaklaşık % 55'i gözlem periyodunun 6 günü içinde çoğunlukla 3 gün içinde feçesle atılmıştır.

Hafif ya da orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla plazma EAA, yarı ömür, üriner atımda hafif-orta artış, hepatobiliyer atımda azalma gözlenmiştir.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan, özellikle anormal yüksek serum bilirubin seviyeleri (> 3 mg/dL) olan hastalarda, EAA kontrol grubunda 160 $\mu\text{mol*s/L}$ iken 259 $\mu\text{mol*s/L}$ 'ye yükseldi. Eliminasyon yarı ömrü, kontrol grubunda 1.8 saatken 2.6 saate uzamıştır. Hepatobiliyer atılım bu hastalarda uygulanan dozun %5.7'sine düşmüştür.

Gadoksetat disodyum vücuttan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir. Uygulanan dozun yaklaşık % 30'u enjeksiyondan 1 saat sonra başlayan ve 3 saat süren tek bir diyaliz seansı ile vücuttan uzaklaştırılır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarla yapılan bir çalışmada, gadoksetat disodyum gözlem periyodunda 6 gün içerisinde, çoğunlukla da 3 gün içerisinde diyaliz ya da safra yoluyla tamamen atıldı. Bu hastalarda gadoksetat disodyumun plazma konsantrasyonları doz sonrası 72 saate kadar ölçülebilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Yapılan, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksikite ve kontakt duyarlılaşma potansiyeli çalışmalardan hareketle prelinik veriler insanlarda spesifik bir tehlikeye işaret etmemektedir.

Sistemik tolerans

Tekrarlanan günlük i.v. uygulamayı takiben yapılan sistemik tolerans çalışmalarında insanda diagnostik PRIMOVIST® kullanımını engelleyecek bir sonuç çıkmamıştır.

Hayvanlardaki akut toksikite çalışmalarının sonuçları temelinde PRIMOVIST® kullanımı sırasında hiçbir akut intoksikasyon riski bulunmamaktadır.

Genotoksik potansiyel, tümörjenisite

PRIMOVIST®'le genotoksik etkileri (gen, kromozom ve genom mutasyon testleri) için yapılan çalışmalar *-in vivo* ve *-in vitro*- mutajenik potansiyele işaret etmemektedir. PRIMOVIST®'in tümörjenik potansiyelinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışma yapılmamıştır. PRIMOVIST® genotoksik potansiyel ve hızlı büyüyen dokularda toksik etki göstermediğinden bu çalışma yapılmamıştır. İlave olarak PRIMOVIST® genellikle bir hastaya diyagnostik amaçlı olarak bir kere verilir.

Üreme toksikolojisi

Embriyofetal gelişim çalışmalarında PRIMOVIST®'in tekrarlayan intravenöz doz uygulamaları tavşanlarda tek insan dozunun 25.9 katı (vücut yüzey alanına göre) ya da 80 katı (vücut ağırlığına göre) embriyotoksisiteye neden olmaktadır.

PRIMOVIST® organogenez sırasında tavşanlarda tek insan dozunun vücut yüzey alanına göre 12.9 katı ya da sıçanlarda 32.4 katı ve vücut ağırlığına göre tavşanlarda 40 katı, sıçanlarda 200 katı dozda tekrarlayarak verildiğinde embriyotoksik değildir.

PRIMOVIST® organogenez sırasında tavşanlarda tek insan dozunun vücut yüzey alanına göre 25.9 katı ya da sıçanlarda 32.4 katı ve vücut ağırlığına göre tavşanlarda 80 katı, sıçanlarda 200 katı dozda tekrarlayarak verildiğinde teratojenik değildir.

PRIMOVIST® erkek ve dişi tavşanlarda tek insan dozunun vücut yüzey alanına göre 6.5 katı ve vücut ağırlığına göre 40 katı verildiğinde, fertilité ve genel reproduktif performans üzerine etkisi yoktur.

Lokal tolerans ve kontakt duyarlılaştırıcı potansiyel

PRIMOVIST®'le deneysel lokal tolerans çalışmaları intravasküler (intravenöz ve intraarteryel) ve paravenöz alımdan sonra iyi bir lokal tolerabiliteye işaret etmektedir. Buna rağmen intramusküler alım interstisyel hemoraji, ödem, fokal kas lifi nekrozu gibi lokal intolerans reaksiyonlarına neden olmuştur ve bu nedenle insanlarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

Antijenik ve temas duyarlılaştırıcı etkilerle ilgili çalışmalar PRIMOVIST®'in duyarlılaştırıcı etkisine işaret etmemektedir.

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

60 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

Yoktur.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Klorobutil elastomer başlık ucu ve piston tıpası bulunan kullanıma hazır tip I cam 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® uygulamanın hemen öncesinde kutusundan çıkartılmalı ve enjeksiyona hazır hale getirilmelidir. Kullanıma hazır enjektörün uç kısımda yer alan kapak, uygulamanın hemen öncesinde çıkartılmalıdır ve bir tetkik seansından arta kalan kontrast madde yeniden kullanılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak 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

-