

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Primovist, 0,25 mmol/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga ml sisaldab 0,25 mmol dinaatriumgadoksetaati (Gd-EOB-DTPA dinaatrium), mis vastab 181,43 mg dinaatriumgadoksetaadile.

1 süstel 5,0 ml lahusega sisaldab 907 mg dinaatriumgadoksetaati.

1 süstel 7,5 ml lahusega sisaldab 1361 mg dinaatriumgadoksetaati.

1 süstel 10,0 ml lahusega sisaldab 1814 mg dinaatriumgadoksetaati.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 11,7 mg naatriumi ml-s.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus, süstel.

Selge, värvitu kuni helekollane lahus, ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Maksakahjustuste tuvastamine ja iseloomustamine T1-kaalutud magnetresonantstomograafia uuringus (MRT).

Ravim on ainult diagnostiliseks kasutamiseks intravenoosselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Primovist on kasutusvalmis vesilahus, mis manustatakse lahjendamata kujul, intravenoosse boolusena, kiirusega 2 ml/s. Intravenoosne kanüül/voolikusüsteem tuleb pärast kontrastaine manustamist 9 mg/ml (0,9%) steriilse füsioloogilise lahusega loputada.

Täpsema informatsiooni saamiseks vt lõik 5.1.

Täiendavate juhiste saamiseks vt lõik 6.6.

Annustamine

Soovitavad Primovist'i annused:

Täiskasvanud

0,1 ml Primovist'i kehakaalu kilogrammi kohta.

Korduvannuste manustamine

Primovist'i korduvannuste manustamise kohta puudub kliiniline informatsioon.

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Neerufunktsiooni kahjustus

Primovist'i kasutamist tuleb vältida raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (GFR < 30 ml/min/1.73m²) ja maksa transplantatsiooni korral perioperatiivse perioodi jooksul, välja arvatud juhul kui diagnostiline informatsioon on hädavajalik ja seda pole võimalik saada ilma kontrastaineta teostatud MRT uuringuta (vt lõik 4.4). Kui Primovist'i kasutamist ei ole võimalik vältida, ei tohi annus ületada 0,025 mmol/kg kehakaalu kohta. Uuringu jooksul ei tohi kasutada rohkem kui ühte annust. Kuna puudub informatsioon korduva manustamise kohta, ei tohi Primovist'i manustamist korrata varem kui 7 päeva möödumisel.

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Lapsed

Primovist'i ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel efektiivsuse ja ohutuse andmete puudumise tõttu.

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Eakatel patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Primovist'i tuleb kasutada vastavalt magnetresonantsuuringuteks kehtestatud üldistele ohutusnõuetele, sealhulgas välistada südamestimulaatorite ja ferromagnetiliste implantaatide olemasolu.

Kontrastaine kasutamisega seotud uuringuid peab läbi viima vastava ettevalmistusega ja tehtavat protseduuri põhjalikult tundva arsti juhendamisel.

Pärast kontrastaine manustamist tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul jälgida, sest kogemus kontrastainetega on näidanud, et enamus kõrvaltoimeid avaldub selle aja vältel.

Neerufunktsiooni kahjustus

Enne Primovist'i manustamist on soovitav kõiki patsiente uurida laboratoorsete analüüside põhjal neerufunktsiooni häirete suhtes.

Mõnede gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisel on teatatud nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) tekkest patsientidel, kellel on äge või krooniline raske neerufunktsiooni kahjustus (GFR < 30 ml/min/1.73m²). Eriti ohustatud on patsiendid, kellel toimub maksa transplantatsioon, kuna äge neerupuudulikkuse teke selles grupis on kõrge. Kuna Primovist'i kasutamisel esineb võimalus NSF'i tekkeks, tuleb selle kasutamist vältida raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ja maksa transplantatsiooni korral perioperatiivse perioodi jooksul, välja arvatud juhul kui diagnostiline informatsioon on hädavajalik ja seda ei ole võimalik saada ilma kontrastaineta teostatud MRT uuringuta.

Kohe pärast Primovist'i manustamist võib olla kasulik teostada hemodialüüs Primovist'i organismist eemaldamiseks.

Puuduvad tõendid, mis toetaks hemodialüüsi kasulikkust toimet NSF'i ennetamiseks või raviks patsientidel, kes ei saa juba eelnevalt hemodialüüsravi.

Eakad

Kuna eakatel inimestel võib gadoksetaadi renaalne kliirens olla kahjustunud, on eriti oluline 65-aastaste ja vanemate patsientide uurimine neerufunktsiooni häirete suhtes.

Kardiovaskulaarse haigusega patsiendid

Primovist'i manustamisel tõsiste kardiovaskulaarsete probleemidega patsientidele tuleb rakendada erilist ettevaatust, sest andmed Primovist'i kasutamisest sellistel patsientidel on piiratud.

Primovist'i ei tohi kasutada ravimata hüpokaleemiaga patsientidel.

Primovist'i tuleb kasutada erilise ettevaatusega järgmistel juhtudel:

- kaasasündinud pikenenud QT sündroom või selle esinemine perekonna anamneesis;
- eelnevad südame rütmihäired kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite kasutamise ajal;
- teadaolevalt kardiaalset repolarisatsiooni pikendavate ravimite, nt III klassi antiarütmikumide (amiodaroon, sotalool) kasutamine.

Üksikutel patsientidel võib Primovist põhjustada mööduvat QT-intervalli pikenemist (vt lõik 5.3).

Ülitundlikkus

Gadoliiniumipõhise kontrastaine kasutamine MRI-s on harva põhjustanud allergilisi reaktsioone, sealhulgas šokki. Enamik reaktsioone tekib poole tunni jooksul pärast kontrastaine manustamist. Nagu teiste sama klassi kontrastainete puhul, võivad harvadel juhtudel reaktsioonid tekkida ka tunde või päevi hiljem. Võimaliku ülitundlikkusreaktsiooni puhuks on tarvilik vajalike ravimite olemasolu ning valmisolek esmaabimeetmete rakendamiseks.

Ülitundlikkusreaktsioonide risk on suurem järgmistel juhtudel:

- eelnev reaktsioon kontrastaine suhtes;
- bronhiaalastma esinemine anamneesis;
- allergilised reaktsioonid anamneesis.

Allergia eelsoodumusega patsientidel (eriti ülalnimetatud seisundite esinemisel anamneesis) tuleb Primovist'i kasutamise otsus teha pärast eriti hoolikat riski ja kasu suhte hindamist.

Beetablokaatoreid võtvatel patsientidel võivad ülitundlikkusreaktsioonid olla intensiivsemad, eriti kui neil esineb bronhiaalastma. Tuleb arvestada, et beetablokaatoreid võtavad patsiendid ei pruugi reageerida ülitundlikkusreaktsioonide standardravile beetaagonistidega.

Ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb kontrastaine süstimine kohe lõpetada.

Lokaalne talumatus

Intramuskulaarne manustamine võib põhjustada paikset talumatusreaktsiooni, sealhulgas fokaalset nekroosi, mistõttu peab seda rangelt vältima (vt lõik 5.3).

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab naatriumi 11,7 mg/ml; ravimi annus on 0,1 ml kehakaalu kilogrammi kohta. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna gadoksetaadi transport maksa võib toimuda OATP transporterite vahendusel, ei saa välistada võimalust, et tugevad OATP inhibiitorid võivad põhjustada koostoimeid, mis vähendavad kontrasteerivat toimet maksas. Seda teooriat toetavaid kliinilisi andmeid pole siiski esitatud.

Koostoimete uuring tervetel inimestel näitas, et erütromütsiini koosmanustamine ei mõjutanud Primovist'i tõhusust ega farmakokineetikat. Muid kliinilisi koostoimete uuringuid teiste ravimitega ei ole läbi viidud.

Patsientide kõrgema bilirubiini või ferritiini taseme mõjutused

Ferritiini või bilirubiini kõrge tase võib vähendada Primovist'i kontrasteerivat toimet (vt lõik 5.1).

Koosmõju diagnostiliste testidega

Seerumi rauasisalduse määramine kompleksomeetriliste meetoditega (nt Ferrocin'i kompleksmeetod) võib anda vale tulemuse kuni 24 tundi pärast uuringut Primovist'iga, sest kontrastaine lahus sisaldab vaba kompleksi moodustavat ainet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Gadoksetaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele pärast korduvat kõrge annuse manustamist (vt lõik 5.3). Primovist'i ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund nõuab gadoksetaadi kasutamist.

Imetamine

Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained erituvad rinnapiima väga väikeses koguses (vt lõik 5.3). Kliinilise annuse puhul ei ole rinnapiima eritava väikese koguse ning halva imendumise tõttu soolestikust toimet imikule ette näha. Rinnaga toitumise jätkamine või selle katkestamine 24 tunniks pärast Primovist'i manustamist sõltub arsti ja imetava ema otsusest.

Fertiilsus

Loomkatsetes ei ilmnenud fertiilsuse kahjustumist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Primovist'i üldine ohutusprofiil põhineb kliinilistes uuringutes osalenud enam kui 1900 patsiendi andmetel ning turuletulekujärgses perioodis kogutud andmetel.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ($\geq 0,5\%$) Primovist'i saavatel patsientidel on iiveldus, peavalu, kuumatunne, vererõhu tõus, seljavalu ja pearinglus.

Kõige tõsisem kõrvaltoime Primovist'i saavatel patsientidel on anafülaktoidne šokk.

Harva on täheldatud hilinenud allergilisi reaktsioone (tunde või päevi hiljem).

Enamik kõrvaltoimeid olid mööduva iseloomuga ja kerge kuni mõõduka intensiivsusega.

Kokkuvõtte kõrvaltoimetest tabelina

Primovist'i kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on esitatud allolevas tabelis. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud vastavalt organsüsteemi klassidele (MedDRA versioon 12.1). Kindla kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud reaktsioonide kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamat MedDRA terminit.

Kliinilistest uuringutest pärinevad kõrvaltoimed on liigitatud nende esinemissageduse järgi. Esinemissageduste grupid on defineeritud järgnevalt: sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$. Kõrvaltoimed, mis tuvastati vaid turuletulekujärgsel perioodil ning mille esinemissagedust ei saa hinnata, on loetletud tulbas „teadmata“.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1: Kõrvaltoimed, mis pärinevad Primovist'i saanud patsientide kliinilistest uuringutest või turuletulekujärgsest seirest.

| Organsüsteemi klass (MedDRA) | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
|------------------------------|------|-----------|------|--|
| Immuunsüsteemi häired | | | | Ülitundlikkus / anafülaktoidne reaktsioon (nt šokk*, hüpotensioon, neelu/kõri turse, |

| Organsüsteemi klass (MedDRA) | Sage | Aeg-ajalt | Harv | Teadmata |
|--|----------|--|--|---|
| | | | | urtikaaria, näo turse, riniit, konjunktiviit, kõhuvalu, hüpesteesia, aevastamine, köha, kahvatus) |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | Vertigo pearinglus, düsgeusia, paresteesia, parosmia | Treemor, akatiisia | Rahutus |
| Südame häired | | | Sääreblokaad, palpitatsioon | Tahhükardia |
| Vaskulaarsed häired | | Vererõhu tõus, nahaõhetus | | |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | | Hingamishäired (düspnoe*, respiratoorne distress) | | |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Oksendamine, suukuivus | Suuõõne vaevused, suurenenud süljeeritus | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Lööve, kihelus** | Makulopapuloosne lööve, hüperhidroos | |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused | | Seljavalu | | |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Valu rinnus, süstekoha reaktsioonid (erinevat liiki)***, kuumatunne, külmavärinad, väsimus, ebaharilik tunne | Ebamugavustunne, halb enesetunne | |

* Teatatud on eluohtlikest ja/või surmaga lõppenud juhtudest. Need teatised pärinevad turuletulekujärgsest kogemusest.

** Kihelus (üleüldine sügelustunne, silma kihelus).

*** Süstekoha reaktsioonid (erinevat liiki) hõlmavad järgnevaid termineid: süstekoha ekstravasatsioon, põletustunne süstekohal, külmavärinad süstekohal, süstekoha ärritus ning valu.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliiniliste uuringute käigus täheldati muutusi laboratoorsetes näitajates, nagu seerumi rauasisalduse ja bilirubiinitaseme tõus, maksa transaminaaside aktiivsuse tõus, hemoglobiini langus, amülaasi tõus, leukotsütuuria, hüperglükeemia, uriinis albumiini tõus, hüponatreemia, anorgaanilise fosfaadi tõus, seerumi proteiinisalduse langus, leukotsütoos, hüpokaleemia, LDH tõus. Kliiniliste uuringute ajal jälgiti regulaarselt EKG-sid ja mõnel patsiendil leiti QT-intervalli pikenemine ilma kaasnevate kliiniliste kõrvaltoimeteta.

Teiste gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamisel on teatatud nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) juhtudest (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud ning seetõttu ei ole võimalik sümptomeid kirjeldada.

Primovist'i üksikannuseid kuni 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) kehakaalu kohta taluti hästi.

Kliiniliste uuringute käigus manustati piiratud arvule patsientidest Primovist'i annuses 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) kehakaalu kohta. Nendel patsientidel esines kõrvaltoimeid küll sagedamini, kuid need ei erinenud teadaolevatest kõrvaltoimetest.

Tahtmatu üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida, k.a kardialne monitooring. Sellisel juhul on võimalik QT-intervallide pikenemise induktsioon (vt lõik 5.3).

Primovist'i saab organismist eemaldada hemodialüüsi teel. Siiski puuduvad tõendid selle kohta, et hemodialüüs sobib nefrogeense süsteemse fibroosi (NSF) ennetamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: paramagnetilised kontrastained

ATC kood: V08CA10

Toimemehhanism

Primovist on paramagnetiline MRI kontrastaine.

Kontrasteeriv toime saavutatakse gadoksetaadiga (Gd EOB DTPA), ioonse kompleksiga, mis koosneb gadoliiniumist (III) ja ligandist etoksübensüül-dietüleenetriamiin-pentatseethappest (EOB-DTPA).

Kui magnetresonantstomograafias kasutada T1-kaalutud sekventse, viib gadoliiniumi ionindutseeritud ergastatud aatomi tuumade spinnivõre relaksatsiooniaja lühenemine signaali intensiivsuse suurenemisele ja seega ka teatud kudede kujutise kontrastsuse suurenemisele.

Farmakodünaamilised toimed

Dinaatriumgadoksetaat lühendab relaksatsiooniaegu märgatavalt isegi madalates kontsentratsioonides. pH 7, magnetvälja tugevuse 0,47 T ja 40°C juures on relaksiivsus (r_1) – määratuna mõju järgi plasma prootonite spinn-võre relaksatsiooni ajale (T_1) – ligikaudu 8,18 l/mmol/s ja relaksiivsus (r_2) – määratuna mõju järgi spinn-spinn relaksatsiooni ajale (T_2) – ligikaudu 8,56 l/mmol/s. 1,5 T ja 37°C juures on vastavad relaksiivsused plasmas $r_1 = 6,9$ l/mmol/s ja $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. Relaksiivsus on magnetvälja tugevusest väheses pöördvõrdelises sõltuvuses.

EOB-DTPA moodustab paramagnetilise gadoliiniumiooniga stabiilse kompleksi, millel on äärmiselt kõrge termodünaamiline stabiilsus ($\log K_{Gd} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA on vees väga hästi lahustuv hüdrofiilne ühend, jaotuskoefitsiendiga ligikaudu 0,011 n-butanooli ja puhvri vahel pH 7,6 juures. Lipofiilse osa etoksübensüüli tõttu on dinaatriumgadoksetaadil kahefaasiline toimeviis: esmalt boolussüste järgne jaotumine rakuvälises ruumis ning seejärel selektiivne kogunemine hepatotsüütidesse. Maksakoes on relaksiivsus r_1 16,6 l/mmol/s (0,47 T juures), mis suurendab maksakoes signaali intensiivsust. Seejärel eritub dinaatriumgadoksetaat sapiga.

Puuduva või minimaalse hepatotsüütilise funktsiooniga kahjustuskolletesse (tsüstid, metastaasid, enamik hepatotsellulaarsetest kartsinoomidest) Primovist ei kogune. Kõrgelt diferentseerunud hepatotsellulaarses kartsinoomis võib olla funktsioneerivad hepatotsüüte ning see võib hepatotsüütide pildistuse faasis anda osalise varjustuse. Täpse diagnoosi panekuks on seetõttu vaja täiendavat kliinilist informatsiooni.

Kliiniliselt olulistest kontsentratsioonides ei oma aine olulist inhibeerivat toimet ensüümidele.

Kujutise teke

Pärast Primovist boolussüstet kasutab dünaamiline pildistus arteriaalses, portovenooses ja tasakaalustatud faasis ära erinevate maksalesioonide erinevaid kontrasteerumisaegu, lesioonide radioloogilise iseloomustamise alusena.

Maksa parenhüümi kontrasteerumine hepatotsüütilises faasis aitab kaasa maksalesioonide arvu, segmentaalse jagunemise, visualiseerumise ja ulatuse identifitseerimisele, parandades seega lesioonide avastamist. Maksakahjustuste diferentsiaalset kontrasteerumist annab lisainformatsiooni dünaamilises faasis saadud teabele.

Hilisfaasi (hepatotsüütiline faas) võib pildistada alates 20 minuti möödumisest manustamisest kuni 120 minuti möödumiseni manustamisest. Kliinilistes uuringutes avaldus diagnostiline ja tehniline efektiivsus veidi paremini 20 kui 10 minutit pärast süsti.

Hemodialüüsi vajavatel ning kõrgebilirubiiniväärtustega patsientidel (>3 mg/dl) on kontrasteerumist jälgitav 60 minuti möödumiseni.

Primovist'i ekskretsioon maksa kaudu põhjustab sapistruktuuride kontrasteerumist.

Kasutusvalmis Primovist'i lahuse füsikokeemilised omadused on järgnevad:

| | |
|--|--------|
| Osmolaalsus 37°C juures (mOsm/kg H ₂ O) | 688 |
| Viskoossus 37°C juures (mPa · s) | 1,19 |
| Tihedus 37°C juures (g/ml) | 1,0881 |
| pH | 7,4 |

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist iseloomustas Gd-EOB-DTPA kontsentratsiooniga bi-eksponentsiaalne vähenemine.

Gd-EOB-DTPA jaotub ekstratsellulaarruumis (VSS ligikaudu 0,21 l/kg).

Aine seostub valguga ainult vähesel määral (vähem kui 10%).

Ühend ei läbi intaktset hematoentsefaalbarjääri ning läbib platsentat tühisel määral.

Biotransformatsioon

Dinaatriumgadoksetaat ei metaboliseeru.

Eritumine

Gd-EOB-DTPA elimineerub võrdselt neerude ja maksa-sapiteede kaudu. Gd-EOB-DTPA poolväärtusaeg on ligikaudu 1 tund. Farmakokineetika oli annusega lineaarne kuni annuseni 0,4 ml/kg (100 mikromol/kg).

Kogu seerumi kliirensiks (Cl_{tot}) on registreeritud 250 ml/min, kui neeru kliirens (Cl_r) on ligikaudu 120 ml/min.

Erinevused patsientide erirühmades

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Vastavalt vanusega kaasnevatele füsioloogilistele muutustele neerufunktsioonis väheneb 65-aastastel ja vanematel patsientidel dinaatriumgadoksetaadi plasmakliirens väärtuseni 163 ml/min, võrrelduna 210 ml/min-ga mitte-eakatel patsientidel. Lõplik poolväärtusaeg ja süsteemne ekspositsioon olid eakatel suuremad (vastavalt 2,3 h ja 197 mikromol*h/l, võrrelduna 1,6 h ja 153 mikromol*h/l-ga). Kõigil patsientidel oli 24 h möödudes eritumine neerude kaudu täielik ning tervete eakate ja mitte-eakate patsientide vahel erinevusi ei esinenud.

Neeru- ja/või maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel leiti vähest kuni mõõdukat plasmakontsentratsiooni, poolväärtusaja ning renaalse ekskretsiooni tõusu ja ka hepatobiliaarse ekskretsiooni vähenemist, võrrelduna kontrollgrupiga (normaalne maksafunktsioon). Kliiniliselt olulisi maksasignaali erinevusi siiski ei märgatud.

Raske maksakahjustusega patsientidel, eriti tavapäratult kõrge seerumi bilirubiini tasemega patsientidel (>3 mg/dl), suurenes AUC väärtuseni 259 mikromol*h/l, võrrelduna 160 mikromol*h/l-ga kontrollgrupis. Eliminatsiooni poolväärtusaeg suurenes väärtuseni 2,6 h, võrrelduna 1,8 h-ga

kontrollgrupis. Hepatobiliaarne ekskretsioon vähenes oluliselt kuni 5,7%-ni manustatud annusest ning nendel patsientidel väheneb maksasignaali.

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel suurenes AUC 6 korda väärtuseni ligikaudu 903 mikromol*h/l ning lõplik poolväärtusaeg pikenes ligikaudu 20 tunnini. Hemodialüüs suurendas dinaatriumgadoksetaadi kliirensit (vt lõik 4.4). Keskmisel dialüüsi seansil kestusega ligikaudu 3 tundi, eemaldati ligikaudu 30% dinaatriumgadoksetaadi annusest hemodialüüsi teel, millega alustati 1 tund pärast süstet. Lisaks eemaldamisele hemodialüüsi teel, eritub oluline osa manustatud gadoksetaadi annusest nendel patsientidel sapiga, mida näitab see, et 4 päeva jooksul tuvastati roojas keskmiselt ligikaudu 50% annusest (vahemik 24,6...74,0%, n = 6 patsienti).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akuutse ja subkroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kontakt-sensibiliseeriva potentsiaali prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kardiaalne ohutus

Teadvusel koertel täheldati kõrgeimal uuritud annusel, milleks oli 0,5 mmol/kg (20-kordne inimese annus), kergelt ning mööduvat QT-intervalli pikenedamist. Kõrgetel kontsentratsioonidel blokeeris Gd-EOB-DTPA HERG kanali ja pikendas toime potentsiaali kestust merisea isoleeritud papillaarlihastes. See viitab võimalusele, et üleannustamise korral võib Primovist indutseerida QT-intervalli pikenedamist.

Teiste organsüsteemide farmakoloogilise ohutuse uuringutes leide ei esinenud.

Reproduktsoonitoksilisus ja imetamine

Küülikutega läbi viidud embrüotoksilisuse uuringus täheldati pärast 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, mis on 25,9-kordne (keha pindala põhjal) või ligikaudu 80-kordne (kehakaalu põhjal) soovitatav annus inimesele, korduvat manustamist tiinuse katkemiste ja abortide arvu suurenemist.

Imetavatel rottidel eritus rinnapiima vähem kui 0,5% intravenoosselt manustatud radioaktiivselt märgistatud gadoksetaadi annusest (0,1 mmol/kg). Suukaudsel manustamisel rottidele oli imendumise määr väga madal (0,4%).

Lokaalne taluvus

Lokaalseid talumatusreaktsioone täheldati ainult Gd-EOB-DTPA intramuskulaarsel manustamisel.

Kartsinogeensus

Kartsinogeensusu uuringuid ei ole läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Trinaatriumkaloksetaat,
vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks),
naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks),
trometamool,
süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

Toode tuleb ära kasutada kohe pärast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 ml süstlid, mis koosnevad värvitust silikoneeritud PhEur I tüüpi klaassilindrist, silikoneeritud klorobutüülelastomeerist kolvi korgist, klorobutüülelastomeerist kummiotsaga korgist, polüsulfoon Luer-tüüpi lukk-adaptorist ja polüpropüleenist turvakorgist.

Pakendi suurused:

1, 5 ja 10 x 5 ml (10 ml süstlis),
1, 5 ja 10 x 7,5 ml (10 ml süstlis),
1, 5 ja 10 x 10 ml (10 ml süstlis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kontroll

Primovist on selge, värvitu kuni helekollane lahus. Enne kasutamist tuleb lahust visuaalselt kontrollida.

Primovist'i ei tohi kasutada olulise värvimuutuse, sademe esinemise või defektse mahuti puhul.

Käsitlemine

Süstel võetakse pakendist välja ja valmistatakse süsteks ette vahetult enne uuringut.

Süstli kork tuleb eemaldada alles vahetult enne manustamist.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstlitelt eemaldatav teabesedel tuleb kleepida patsiendi haigusloole, mis võimaldab täpselt dokumenteerida, millist gadoliiniumi sisaldavat kontrastainet kasutati. Samuti tuleb üles märkida kasutatud annus.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353, Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

457504

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.12.2004

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014