

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Примовист®

Раствор для внутривенного введения, 0,25 ммоль/мл

Байер АГ, Германия

Изменение № 10

Дата внесения Изменения «__» 27 10 22 20__ г.

СТАРАЯ РЕДАКЦИЯ	НОВАЯ РЕДАКЦИЯ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Препарат Примовист® – это парамагнитное контрастное вещество, предназначенное для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Контрастирующий эффект обусловлен гадоксетовой кислотой – ионным комплексом, состоящим из гадолиния (III) и лиганда – этоксибензилдиэтилентриамин-пентауксусной кислоты. При сканировании с помощью T₁-взвешенных импульсных последовательностей при проведении протонной магнитно-резонансной визуализации индуцированное ионами гадолиния укорочение времени спин-решеточной релаксации возбужденных атомарных ядер приводит к увеличению интенсивности сигнала и, таким образом, к	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Препарат Примовист® – это парамагнитное контрастное вещество, предназначенное для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Контрастирующий эффект обусловлен гадоксетовой кислотой – ионным комплексом, состоящим из гадолиния (III) и лиганда – этоксибензилдиэтилентриамин-пентауксусной кислоты. При сканировании с помощью T₁-взвешенных импульсных последовательностей при проведении протонной магнитно-резонансной визуализации индуцированное ионами гадолиния укорочение времени спин-решеточной релаксации возбужденных атомарных ядер приводит к увеличению интенсивности сигнала и, таким образом, к

повышению контрастности изображения определенных тканей.

Фармакодинамика гадоксетовой кислоты динатриевой соли вызывает выраженное укорочение времени релаксации даже при низких концентрациях. При pH 7, напряженности магнитного поля 0,47 Тл и температуре 40°C релаксивность (r_1), которая определяется по влиянию на время спин-решеточной релаксации (T_1) протонов плазмы, составляет приблизительно 8,18 л/(ммоль · сек), а релаксивность (r_2), которая определяется по влиянию на время спин-спиновой релаксации (T_2), составляет приблизительно 8,56 л/(ммоль · сек). При 1,5 Тл и при температуре 37°C соответствующие значения релаксивности в плазме крови составляют $r_1 = 6,9$ л/(ммоль · сек) и $r_2 = 8,7$ л/(ммоль · сек). Релаксивность характеризуется небольшой обратной зависимостью от напряженности магнитного поля.

Этоксibenзилдиэтилентриамин-пентаацетат формирует стабильный комплекс с ионами парамагнетика гадолиния, который характеризуется крайне высокой стабильностью *in vivo* и *in vitro* (константа термодинамической стабильности: $\log K_{Gdl} = -23,46$). Гадоксетовой кислоты динатриевая соль — это хорошо растворимое в воде гидрофильное соединение со значением коэффициента распределения между *n*-бутанолом и буфером при pH 7,6 приблизительно 0,011. В связи с наличием липофильной этоксибензольной группы

повышению контрастности изображения определенных тканей.

Фармакодинамика

Гадоксетовой кислоты динатриевая соль вызывает выраженное укорочение времени релаксации даже при низких концентрациях, в связи с выраженной релаксивностью. Релаксивность, исследованная *in vitro* при физиологических условиях и клинически значимых значениях напряженности поля (1,5 и 3,0 Тл) гадоксетовой кислоты динатриевой соли, находится в диапазоне 5,4 — 7,3 л/ммоль/сек. Этоксibenзилдиэтилентриамин-пентаацетат формирует стабильный комплекс с ионами парамагнетика гадолиния, который характеризуется крайне высокой стабильностью *in vivo* и *in vitro* (константа термодинамической стабильности: $\log K_{Gdl} = -23,46$). Гадоксетовой кислоты динатриевая соль — это хорошо растворимое в воде гидрофильное соединение со значением коэффициента распределения между *n*-бутанолом и буфером при pH 7,6 приблизительно 0,011.

В связи с наличием липофильной этоксибензольной группы гадоксетовой кислоты динатриевая соль характеризуется двухфазным механизмом действия: вначале после болюсной инъекции гадоксетовой кислоты динатриевая соль распределяется во внеклеточном пространстве, а затем подвергается селективному захвату гепатоцитами. Релаксивность r_1 в ткани печени составляет 16,6 л/(ммоль · сек) (при

гадоксетовой кислоты динатриевая соль характеризуется двухфазным механизмом действия: вначале после болюсной инъекции гадоксетовой кислоты динатриевая соль распределяется во внеклеточном пространстве, а затем подвергается селективному захвату гепатоцитами. Релаксивность τ_1 в ткани печени составляет 16,6 л/(ммоль · сек) (при 0,47 Тл), что обуславливает повышение интенсивности сигнала от ткани печени. Затем гадоксетовой кислоты динатриевая соль выводится через кишечник.

Вещество не характеризуется какими-либо выраженными ингибирующими взаимодействиями с ферментами в клинически значимых концентрациях.

Фармакокинетика

Гадоксетовой кислоты динатриевая соль ведет себя в организме как другие высоко гидрофильные биологически инертные соединения, которые выводятся почками и печенью через кишечник.

Всасывание и распределение

После внутривенного введения профиль зависимости плазменной концентрации гадоксетовой кислоты динатриевой соли от времени характеризуется биэкспоненциальным снижением. Общий объем распределения для гадоксетовой кислоты динатриевой соли в равновесном состоянии составляет приблизительно 0,21 л/кг (внеклеточное пространство). Препарат связывается белками плазмы крови менее чем на 10%.

0,47 Тл), что обуславливает повышение интенсивности сигнала от ткани печени. Затем гадоксетовой кислоты динатриевая соль выводится через кишечник.

Вещество не характеризуется какими-либо выраженными ингибирующими взаимодействиями с ферментами в клинически значимых концентрациях.

Фармакокинетика

Гадоксетовой кислоты динатриевая соль ведет себя в организме как другие высоко гидрофильные биологически инертные соединения, которые выводятся почками и печенью через кишечник.

Всасывание и распределение

После внутривенного введения профиль зависимости плазменной концентрации гадоксетовой кислоты динатриевой соли от времени характеризуется биэкспоненциальным снижением. Общий объем распределения для гадоксетовой кислоты динатриевой соли в равновесном состоянии составляет приблизительно 0,21 л/кг (внеклеточное пространство). Препарат связывается белками плазмы крови менее чем на 10%.

Гадоксетовая кислота не проходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и проникает через плацентарный барьер в незначительной степени.

Динатрия гадоксетат представляет собой линейное гадолинийсодержащее контрастное средство. Как показали исследования, после воздействия гадолинийсодержащего контрастного

Гадоксетовая кислота не проходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер и проникает через плацентарный барьер в небольшой степени. Метаболизм Гадоксетовой кислоты динатриевая соль не метаболизируется. Выведение Гадоксетовой кислоты динатриевая соль полностью выводится в равных количествах почками и печенью через кишечник. Время полувыведения для гадоксетовой кислоты динатриевой соли (доза от 0,01 до 0,1 ммоль/кг) в терминальную фазу у здоровых лиц составило приблизительно 1 час. Общий плазменный клиренс (CL) составил 250 мл/мин. Почечный клиренс (CL_R) составляет приблизительно 120 мл/мин. Это значение сходно со значением скорости клубочковой фильтрации у здоровых лиц. Линейность/нелинейность Гадоксетовой кислоты динатриевая соль характеризуется линейной фармакокинетикой, т.е. параметры фармакокинетики изменяются пропорционально дозе (например, C_{max}, площадь под кривой «концентрация время» (AUC) или не зависят от дозы (например, V_{ss}, t_{1/2}) при дозе до 100 мкмоль/кг массы тела (0,4 мл/кг). Дополнительная информация для особых групп пациентов В исследовании III фазы с применением препарата Примовист® в дозе 25 мкмоль/кг	средства гадолиний задерживается в организме. Это включает задержку в головном мозге, а также в других органах и тканях. Накопление гадолиния в мозге и теле: После введения всех ГСКС следы гадолиния могут обнаруживаться в мозге, костях, коже, печени, моче и других органах и тканях в течение длительного периода времени. Более низкие концентрации могут быть обнаружены при применении гадоксетовой кислоты по сравнению с другими линейными ГСКС из-за низкой дозы и двойного пути выведения. Повышенная интенсивность сигнала на неконтрастных T1-взвешенных изображениях в головном мозге, в основном на бледном шаре и зубчатом ядре, наблюдалась после многократных внутривенных введений преимущественно линейных ГСКС. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Метаболизм Гадоксетовой кислоты динатриевая соль не метаболизируется. Выведение Гадоксетовой кислоты динатриевая соль полностью выводится в равных количествах почками и печенью через кишечник. Время полувыведения для гадоксетовой кислоты динатриевой соли (доза от 0,01 до 0,1 ммоль/кг) в терминальную фазу у здоровых лиц составило приблизительно 1 час.
---	---

массы тела проводилось сравнение пациентов с различной степенью нарушений функции печени, с нарушением функции почек и с одновременным нарушением функции печени и почек, а также у здоровых лиц разных возрастных групп, включая пожилых.

- Пол

Общий клиренс был приблизительно на 20% ниже у женщин (185 мл/мин) по сравнению с мужчинами (236 мл/мин).

- Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет и старше)

В соответствии с физиологическими изменениями функции почек с возрастом плазменный клиренс гадоксетовой кислоты динатриевой соли снижался с 210 мл/мин у лиц молодого и среднего возраста до 163 мл/мин у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше. Значения времени полувыведения в терминальную фазу и системной экспозиции были выше у пожилых (2,3 ч и 197 мкмоль · ч/л соответственно) по сравнению с контрольной группой (1,8 ч и 160 мкмоль · ч/л соответственно). Выведение препарата почками было полным через 24 ч у всех здоровых лиц вне зависимости от возраста.

- Нарушение функции почек и/или печени

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции почек наблюдалось увеличение AUC до 237 мкмоль · ч/л и конечного времени полувыведения до 2,2 ч. У пациентов с терминальной стадией

Общий плазменный клиренс (CL) составил 250 мл/мин. Почечный клиренс (CL_R) составляет приблизительно 120 мл/мин. Это значение сходно со значением скорости клубочковой фильтрации у здоровых лиц.

Линейность/нелинейность

Гадоксетовой кислоты динатриевая соль характеризуется линейной фармакокинетикой, т.е. параметры фармакокинетики изменяются пропорционально дозе (например, C_{max}, площадь под кривой «концентрация время» (AUC) или не зависят от дозы (например, V_{ss}, t_{1/2}) при дозе до 100 мкмоль/кг массы тела (0,4 мл/кг).

Дополнительная информация для особых групп пациентов

В исследовании III фазы с применением препарата Примовист® в дозе 25 мкмоль/кг массы тела проводилось сравнение пациентов с различной степенью нарушений функции печени, с нарушением функции почек и с одновременным нарушением функции печени и почек, а также у здоровых лиц разных возрастных групп, включая пожилых.

- Пол

Общий клиренс был приблизительно на 20% ниже у женщин (185 мл/мин) по сравнению с мужчинами (236 мл/мин).

- Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет и старше)

В соответствии с физиологическими изменениями функции почек с возрастом

почечной недостаточности наблюдалось увеличение AUC приблизительно до 903 мкмоль · ч/л и времени полувыведения в терминальную фазу приблизительно до 20 ч. Приблизительно 55% от введенной дозы выделялось через кишечник в течение периода наблюдения длительностью 6 дней, большей части – в течение 3 дней.

У пациентов с легким и среднетяжелым нарушением функции печени наблюдалось небольшое или среднее увеличение плазменных значений AUC, времени полувыведения и экскреции почками, а также снижение гепатобилиарной экскреции по сравнению со здоровыми лицами.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени, особенно у пациентов с аномально высокими концентрациями билирубина в плазме (> 3 мг/дл) наблюдалось увеличение AUC до 259 мкмоль · ч/л по сравнению со 160 мкмоль · ч/л в контрольной группе. Было выявлено увеличение времени полувыведения до 2,6 ч по сравнению с 1,8 ч в контрольной группе. Наблюдалось значительное снижение гепатобилиарной экскреции до 5,7% от введенной дозы у этих пациентов.

Гадоксетовой кислоты динатриевую соль можно вывести из организма путем гемодиализа. Приблизительно 30% от введенной дозы обнаруживалось в диализате в течение трехчасового диализа при условии его начала через один час после инъекции. В исследовании с участием пациентов с конечной стадией почечной

плазменный клиренс гадоксетовой кислоты динатриевой соли снижался с 210 мл/мин у лиц молодого и среднего возраста до 163 мл/мин у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше. Значения времени полувыведения в терминальную фазу и системной экспозиции были выше у пожилых (2,3 ч и 197 мкмоль · ч/л соответственно) по сравнению с контрольной группой (1,8 ч и 160 мкмоль · ч/л соответственно). Выведение препарата почками было полным через 24 ч у всех здоровых лиц вне зависимости от возраста.

• **Нарушение функции почек и/или печени**
У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции почек наблюдалось увеличение AUC до 237 мкмоль · ч/л и конечного времени полувыведения до 2,2 ч. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдалось увеличение AUC приблизительно до 903 мкмоль · ч/л и времени полувыведения в терминальную фазу приблизительно до 20 ч. Приблизительно 55% от введенной дозы выделялось через кишечник в течение периода наблюдения длительностью 6 дней, большей части – в течение 3 дней.

У пациентов с легким и среднетяжелым нарушением функции печени наблюдалось небольшое или среднее увеличение плазменных значений AUC, времени полувыведения и экскреции почками, а также снижение гепатобилиарной экскреции по сравнению со здоровыми лицами.

недостаточности гадоксеновой кислоты динатриевая соль практически полностью выводилась посредством диализа и за счет гепатобилиарной экскреции в течение 6 дней. Концентрации гадоксеновой кислоты динатриевой соли в плазме у таких пациентов поддавались измерению в течение срока до 72 часов после его введения (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени, особенно у пациентов с аномально высокими концентрациями билирубина в плазме (> 3 мг/дл) наблюдалось увеличение AUC до $259 \text{ мкмоль} \cdot \text{ч/л}$ по сравнению со $160 \text{ мкмоль} \cdot \text{ч/л}$ в контрольной группе. Было выявлено увеличение времени полувыведения до 2,6 ч по сравнению с 1,8 ч в контрольной группе. Наблюдалось значительное снижение гепатобилиарной экскреции до 5,7% от введенной дозы у этих пациентов.

Гадоксеновой кислоты динатриевую соль можно вывести из организма путем гемодиализа. Приблизительно 30% от введенной дозы обнаруживалось в диализате в течение трехчасового диализа при условии его начала через один час после инъекции. В исследовании с участием пациентов с конечной стадией почечной недостаточности гадоксеновой кислоты динатриевая соль практически полностью выводилась посредством диализа и за счет гепатобилиарной экскреции в течение 6 дней. Концентрации гадоксеновой кислоты динатриевой соли в плазме у таких пациентов поддавались измерению в течение срока до 72 часов после его введения (см. раздел «Особые указания»).

Руководитель отдела регуляторных отношений Россия/СНГ, дивизион Фармасьютикалс АО «БАЙЕР»



/ Сычева Е.И.