

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Примовист 0,25 ммоль/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гадоксетовая кислота.

1 мл раствора содержит 0,25 ммоль (181,430 мг) гадоксетовой кислоты (в виде динатриевой соли).

Каждый шприц 7,5 мл содержит 1361 мг гадоксетовой кислоты (в виде динатриевой соли).

Каждый шприц 10 мл содержит 1814 мг гадоксетовой кислоты (в виде динатриевой соли).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный, от бесцветного до светло-желтого или коричневатого, или слегка коричневатого-желтого, или слегка зеленовато-желтого цвета, раствор, свободный от механических включений.

Физико-химические свойства препарата:

pH: 6,8 – 8,0

Осмоляльность: 653 – 722 мОсмоль/кг воды

Вязкость: 1,50 до 1,66 мПа · с (25 °C).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат применяется у взрослых исключительно в диагностических целях.

Препарат Примовист показан для выявления очаговых поражений печени (для получения

информации о характере поражений при T1-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ)).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

0,1 мл/кг препарата Примовист (что соответствует 25 мкмоль/кг массы тела).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется. Учитывая данные клинических исследований и опыт применения препарата в клинической практике, различий в эффективности и безопасности у молодых и пожилых (старше 65 лет) пациентов не выявлено.

Пациенты с нарушениями функции печени

Коррекции дозы не требуется. Учитывая данные клинических исследований и опыт применения препарата в клинической практике, различий в эффективности и безопасности у пациентов с нормальной и нарушенной функцией печени не выявлено.

Пациенты с нарушениями функции почек

В ходе клинических исследований различий в эффективности и безопасности применения препарата у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек обнаружено не было. У пациентов с нарушениями функции почек замедлено выведение гадооксетовой кислоты, однако для получения изображения высокого качества, коррекцию дозы проводить не следует (см. раздел 4.4.).

Дети

Препарат не рекомендован к применению у детей от 0 до 18 лет вследствие недостаточности данных об эффективности и безопасности. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.1.

Способ применения

Препарат Примовист предназначен для внутривенного введения.

Доза вводится в виде внутривенной болюсной инъекции.

Инструкции по работе с препаратом приведены в разделе 6.6.

После болюсной инъекции препарата Примовист динамическая визуализация в артериальной, портоvenозной и равновесной фазах позволяет получить неодинаковую временную картину контрастирования разных типов поражений печени. Эта информация

дает возможность классифицировать выявленные образования (доброкачественные/злокачественные) и описать их специфические характеристики. Данный метод исследования дополнительно улучшает визуализацию гиперваскулярных поражений печени.

Отсроченная (гепатоспецифическая) фаза начинается примерно через 10 минут после инъекции (в подтверждающих исследованиях большинство данных были получены через 20 минут после инъекции), при этом период визуализации длится не менее 120 минут. У пациентов, которым требуется гемодиализ, а также у пациентов с повышенной концентрацией билирубина (> 3 мг/дл) период визуализации сокращается до 60 минут (см. раздел 4.5.).

Выявление поражений улучшается при контрастировании паренхимы печени во время гепатобилиарной фазы, позволяя определить количество очагов поражения, их сегментарное расположение, визуализацию и границы. Различие поражений печени по характеру динамики контрастирования/вымывания контрастного средства позволяет получить дополнительную информацию.

Печеночная экскреция препарата Примовист обеспечивает контрастирование желчевыводящей системы.

Необходимо соблюдать общепринятые меры предосторожности при проведении магнитно-резонансной томографии. При наличии у пациента кардиостимулятора и ферромагнитного имплантируемого устройства не рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии.

В течение двух часов перед обследованием пациент должен воздерживаться от приема пищи для снижения риска аспирации, поскольку все контрастные средства могут вызывать такие побочные действия как тошнота и рвота.

По возможности, во время введения контрастного средства пациент должен находиться в горизонтальном положении.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гадоксетовой кислоте или к любым другим препаратам, содержащим гадолиний, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в

разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Примовист должен применяться только специалистами здравоохранения, имеющими клинический опыт проведения МРТ и использоваться только в том случае, когда необходимая диагностическая информация не может быть получена с помощью МРТ без усиления контрастности изображения. Применение препарата должно сопровождаться соблюдением общепринятых правил безопасности проведения магнитно-резонансных исследований (в т. ч. исключение использования ферромагнитных изделий, например кардиостимулятора или аневризматических клипс).

Риски, связанные с интратекальным применением

При интратекальном применении гадолинийсодержащих контрастных средств (ГСКС) были зарегистрированы серьезные, угрожающие жизни и смертельные случаи, в основном с неврологическими реакциями (например, кома, энцефалопатия, судороги). Профили безопасности и эффективности лекарственного препарата Примовист при интратекальном применении не установлены. Примовист не одобрен для интратекального применения.

Гиперчувствительность

Как и для других препаратов этого класса, введение препарата Примовист может быть связано с развитием реакций гиперчувствительности/аллергических реакций или других проявлений идиосинкразии, характеризующихся сердечно-сосудистыми, дыхательными или кожными проявлениями. Возможны тяжелые реакции, в том числе анафилактический шок.

Риск развития реакций повышенной чувствительности возрастает при наличии:

- ранее имевших место реакций на введение контрастных средств;
- бронхиальной астмы;
- аллергических заболеваний.

Большинство из перечисленных реакций проявляются в течение 30 минут после введения препарата. В связи с этим рекомендуется последующее наблюдение за пациентом после проведения исследования.

В связи с возможностью развития реакций гиперчувствительности необходимо наличие соответствующих лекарственных средств и готовность к оказанию неотложной медицинской помощи.

В редких случаях могут наблюдаться отсроченные реакции (от нескольких часов до нескольких дней) (см. раздел 4.8.).

Пациенты с развитием подобных реакций на фоне приема бета-адреноблокаторов могут быть резистентны к лечению бета-агонистами.

Сердечно-сосудистые заболевания

Данные по введению препарата Примовист пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничены, поэтому в этих случаях необходимо соблюдать осторожность. Необходимо особенно тщательно оценивать соотношение польза/риск у пациентов с риском развития аритмий, в частности у пациентов с удлинённым интервалом QT и при применении ЛС, удлиняющих интервал QT.

Нарушения функции почек

У пациентов с нормальной функцией почек гадооксетовая кислота выводится почками и через ЖКТ в равном соотношении.

Перед введением препарата Примовист всем пациентам следует провести обследование на наличие возможного нарушения функции почек с помощью сбора анамнеза и/или проведения лабораторных тестов.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек замедлено выведение контрастных средств, поэтому в таких случаях необходимо тщательно оценивать соотношение польза/риск. Повторное введение не должно осуществляться в течение 7 дней у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек.

Гадооксетовая кислота может быть удалена из организма с помощью гемодиализа. Приблизительно 30% введенной дозы выводится из организма после однократного трехчасового сеанса гемодиализа, начатого через 1 час после инъекции. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью гадооксетовая кислота практически полностью выводилась путем гемодиализа и за счет экскреции с желчью в течение 6 дней, а у большинства пациентов – в течение 3 дней.

У пациентов, уже находящихся на гемодиализе во время применения препарата Примовист, после введения препарата следует быстро начать процедуру гемодиализа для улучшения выведения контрастного средства из организма.

Имеются сообщения о связи нефрогенного системного фиброза (НСФ) с использованием некоторых гадолинийсодержащих контрастных средств у пациентов с острыми или хроническими тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и острой почечной недостаточностью любой степени тяжести вследствие гепаторенального синдрома или в период до и после трансплантации печени. Хотя при введении диагностической дозы препарата Примовист системная экспозиция гадолиния является низкой, и существуют два пути выведения (почками и через ЖКТ), возможность

возникновения НСФ после введения препарата не исключена. Поэтому применять препарат

Примовист у таких пациентов можно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск (см. раздел 4.8.).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Необходимо строго избегать внутримышечного введения препарата, поскольку оно может быть причиной развития реакций непереносимости в месте введения, включая очаговый некроз.

Накопление гадолиния

При применении гадолинийсодержащих препаратов необходимо учитывать возможность накопления действующего вещества в головном мозге и других органах, в связи с чем они должны использоваться только в случаях крайней необходимости, при невозможности проведения альтернативных методов диагностики и в минимально возможных дозах, позволяющих получить необходимое изображение. Применять только в качестве препарата второй линии, при невозможности применения макроциклических гадолинийсодержащих контрастных средств.

Содержание натрия

Данный препарат содержит натрий: 11,7 мг/мл.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействие с ингибиторами транспортного белка органических анионов (ОАТР)

Исследования на животных показали, что соединения, принадлежащие к классу анионных лекарственных препаратов, например, рифампицин, уменьшают захват гадоксетовой кислоты клетками печени, тем самым снижая эффективность контрастирования печени. В этом случае ожидаемая польза от введения препарата Примовист может проявиться не в полной мере. По данным исследований у животных других взаимодействий с лекарственными препаратами выявлено не было.

В исследовании у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение с ингибитором транспортного белка органических анионов эритромицином не оказывало влияния на эффективность и фармакокинетику гадоксетовой кислоты. Прочих клинических исследований по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Влияние повышенного содержания билирубина или ферритина

Повышение концентрации билирубина (> 3 мг/дл) или ферритина может уменьшить эффективность контрастирования печени препаратом Примовист. При применении

препарата Примовист у таких пациентов процедуру магнитно-резонансной томографии необходимо завершить не позже, чем через 60 минут после введения препарата.

Влияние на результаты диагностических тестов

При определении содержания железа в сыворотке крови комплексометрическими методами (например, методом комплексообразования с ферроцином) в течение 24 часов после обследования с использованием препарата Примовист возможно получение ложно завышенных или ложно заниженных значений из-за присутствия в растворе контрастного препарата свободного комплексообразующего вещества тринатриевой соли калоксетовой кислоты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Следы ГСКС могут проникать через плацентарный барьер и оказывать воздействие на плод. Потенциальные риски аномального исхода беременности неизвестны, адекватные и хорошо контролируемые клинические исследования препарата Примовист у беременных женщин не проводились.

Ретроспективное когортное исследование, в котором сравнивались беременные женщины, которым проводилась МРТ с ГСКС, и беременные женщины, которым МРТ не проводилась, показало более высокую частоту мертворождений и неонатальной смертности в группе, получавшей МРТ с ГСКС. Однако повышенного риска врожденных аномалий не наблюдалось. Ограничения данного исследования включают отсутствие сравнения с бесконтрастной МРТ и отсутствие информации о показаниях матери к МРТ.

Эти ограничения были рассмотрены в другом ретроспективном когортном исследовании, которое не выявило повышенного риска смерти плода или новорожденного, а также госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (при сравнении беременностей, при которых проводилась МРТ с ГСКС и бесконтрастная МРТ).

Когортные исследования и отчеты о случаях воздействия ГСКС во время беременности не выявили четкой связи между применением ГСКС и врожденными аномалиями, смертью плода и новорожденного или необходимостью госпитализации в неонатальное отделение интенсивной терапии.

Исследования на животных показали признаки репродуктивной токсичности при повторных введениях препарата в высоких дозах.

Препарат Примовист не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда проведение МРТ с контрастным усилением представляется крайне

необходимым и предполагаемая польза для матери от его применения превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли гадооксетовая кислота в грудное молоко человека.

Доклинические исследования показали, что малые количества гадооксетовой кислоты (менее 0,5% от внутривенно введенной дозы) выделяются в грудное молоко, при этом его всасывание через желудочно-кишечный тракт незначительно (приблизительно 0,4% от пероральной дозы выводится почками).

Грудное вскармливание следует прекратить на 24 часа после введения препарата Примовист.

Фертильность

Исследования на животных не выявили нарушения фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Неизвестно.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Примовист основан на данных о применении у 1900 пациентов в рамках клинических исследований и на результатах постмаркетингового наблюдения.

Наиболее часто ($\geq 0,5\%$) встречались такие нежелательные реакции, как тошнота, головная боль, приливы жара, повышение артериального давления и головокружение.

Наиболее серьезной нежелательной реакцией у пациентов, получавших препарат Примовист, является анафилактический шок.

В редких случаях наблюдались отсроченные реакции по типу аллергических (от нескольких часов до нескольких дней после введения препарата).

Большинство побочных явлений было легкой и умеренной интенсивности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые наблюдались после применения препарата Примовист, классифицированы по системам органов (классификация MedDRA) и представлены в таблице ниже. Распределение по частоте проводится следующим образом: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$). Нежелательные

реакции, выявленные только на этапе постмаркетинговых наблюдений, для которых нельзя провести оценку частоты, отнесены к категории «частота неизвестна».

В пределах каждой группы, выделенной по частоте, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 1: Нежелательные реакции, выявленные при применении препарата Примовист в ходе клинических исследований или по данным постмаркетингового контроля

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				Гиперчувствительность/анафилактические реакции (например, шок*, снижение артериального давления, отек гортани и глотки, крапивница, отек лица, ринит, конъюнктивит, боль в животе, гипестезия, чихание, кашель, бледность)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, Дисгевзия, Парестезии, Паросмия	Тремор, Акатизия	Двигательное беспокойство
Нарушения со стороны сердца			Блокада ножек пучка Гиса, Ощущение сердцебиения	Тахикардия
Нарушения со стороны сосудов		Повышение артериального давления, Приливы		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения дыхания (одышка*, респираторный дистресс-синдром)		
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота, Сухость во рту	Дискомфорт в полости рта,	

			Повышенное слюноотделение	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь, Зуд**	Макулопапулезная сыпь, Гипергидроз	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Боль в груди, Реакции в месте инъекции***, Чувство жара, Озноб, Чувство усталости, Плохое самочувствие	Ощущение дискомфорта, Недомогание	

* Сообщалось об угрожающих жизни и/или летальных случаях. Эти сообщения были получены в постмаркетинговый период.

** Зуд (генерализованный зуд, зуд в глазах).

*** Реакции (различного рода) в месте инъекции: экстравазация в месте инъекции, жжение в месте инъекции, ощущение холода в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, боль в месте инъекции.

Описание отдельных нежелательных реакций

Имеются сообщения о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) при применении некоторых гадолинийсодержащих контрастных средств (см. также раздел 4.4.). После введения препарата Примовист менее чем у 1% пациентов отмечалось повышение показателей сывороточного железа и лабораторных показателей сывороточного билирубина. Эти значения не превышали исходные более чем в 2–3 раза и возвращались к первоначальным значениям в течение 1–4 дней.

Со стороны лабораторных показателей при введении препарата Примовист возможно развитие таких побочных эффектов как повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение уровня гемоглобина, лейкоцитурия, гипергликемия, гипонатриемия, лейкоцитоз, гипокалиемия

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Однократное введение гадоксетовой кислоты в дозе до 0,4 мл/кг (100 мкмоль/кг) хорошо переносится. Среди ограниченного числа пациентов в ходе клинических исследований испытывалась доза 2 мл/кг (500 мкмоль/кг) массы тела. У этих пациентов наблюдалась повышенная частота побочных эффектов, но каких-либо дополнительных побочных реакций обнаружено не было.

При клиническом применении о случаях передозировки не сообщалось. Таким образом, признаки и симптомы передозировки гадоксетовой кислоты не описаны.

Лечение

Специфического антидота не существует и лечение симптоматическое.

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек и/или печени

В случае непреднамеренной передозировки у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и/или печени препарат Примовист можно вывести из организма путем гемодиализа (см. разделы 4.4. и 5.2.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Контрастные средства; контрастные средства для магнитно-резонансной томографии; парамагнитные контрастные средства.

Код АТХ: V08CA10

Механизм действия

Препарат Примовист – это парамагнитное контрастное средство, 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.

Фармакодинамические эффекты

Гадоксетовая кислота 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, 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 н-бутанолом и буфером при pH 7,6 приблизительно 0,011.

В связи с наличием липофильной этоксibenзольной группы гадоксетовая кислота характеризуется двухфазным механизмом действия: вначале после болюсной инъекции гадоксетовая кислота распределяется во внеклеточном пространстве, а затем подвергается селективному захвату гепатоцитами. Релаксивность r_1 в ткани печени составляет 16,6 л/(ммоль · сек) (при 0,47 Тл), что обуславливает повышение интенсивности сигнала от ткани печени. Затем гадоксетовая кислота выводится через кишечник.

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

Дети

Обсервационное исследование с применением препарата Примовист было проведено у 52 пациентов (в возрасте от 2 месяцев до 18 лет), направленных для оценки предполагаемых или известных очаговых поражений печени. Примовист улучшил определение границ и повысил контрастность первичного поражения у 86,3 % пациентов по сравнению с бесконтрастными изображениями. Проблем с безопасностью не выявлено.

У пациентов детского возраста коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. Профили безопасности и эффективности применения препарата Примовист у недоношенных детей не установлены.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гадоксетовая кислота ведет себя в организме как другие высокогидрофильные биологически инертные соединения, которые выводятся почками и печенью через кишечник.

Абсорбция и распределение

После внутривенного введения профиль зависимости плазменной концентрации гадоксетовой кислоты от времени характеризуется биэкспоненциальным снижением. Общий объем распределения для гадоксетовой кислоты в равновесном состоянии составляет приблизительно 0,21 л/кг (внеклеточное пространство). Менее 10% препарата связывается с белками плазмы.

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 средства гадолиний задерживается в организме. Это включает задержку в головном мозге, а также в других органах и тканях.

Отложение 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 более низкой дозы гадолиния и двойного пути выведения. Повышенная интенсивность сигнала на неконтрастных T1-взвешенных изображениях в головном мозге, в основном в бледном шаре и зубчатом ядре, наблюдалась после многократных внутривенных введений преимущественно линейных ГСКС. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

Биотрансформация

Гадоксетовой кислоты динатриевая соль не метаболизируется.

Элиминация

Гадоксетовая кислота полностью выводится в равных количествах почками и печенью через кишечник у здоровых пациентов.

В среднем период полувыведения для гадоксетовой кислоты (доза от 0,01 до 0,1 ммоль/кг) в терминальную фазу у здоровых лиц составил приблизительно 1 час.

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

Линейность (нелинейность)

Гадоксетовая кислота 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).

Другие особые группы

В исследовании III фазы с применением препарата Примовист в дозе 0,1 мл на 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).

Лица пожилого возраста (65 лет и старше)

В соответствии с физиологическими изменениями функции почек с возрастом плазменный клиренс гадоксетовой кислоты 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.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренно выраженным нарушением функции почек наблюдалось увеличение AUC до 237 мкмоль · ч/л (по сравнению с 160 мкмоль · ч/л у здоровых добровольцев) и конечного времени полувыведения до 2,2 ч (по сравнению с 1,76 ч у здоровых добровольцев). У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности конечный период полувыведения был увеличен примерно в 12 раз, а AUC увеличилась примерно в 6 раз. Приблизительно 55% от введенной дозы выделялось через кишечник в течение периода наблюдения длительностью 6 дней, большей части – в течение 3 дней.

Печеночная недостаточность

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 $259 \text{ мкмоль} \cdot \text{ч/л}$ 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.

Гадоксетовую кислоту 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 гадоксетовая кислота практически полностью выводилась посредством диализа и за счет гепатобилиарной экскреции в течение 6 дней. Концентрации гадоксетовой кислоты в плазме у таких пациентов поддавались измерению в течение срока до 72 часов после его введения (см. раздел 4.4.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

калоксетовой кислоты тринатриевая соль
триметамол
хлористоводородная кислота $3,6\%$ (для коррекции pH)
натрия гидроксид (для коррекции pH)
вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Ввиду отсутствия исследований о несовместимости данный медицинский препарат не должен смешиваться с другими лекарственными средствами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года (пластиковые шприцы).

5 лет (стеклянные шприцы).

Срок годности после первого открытия контейнера

Примовист химически и физически стабилен. С точки зрения микробиологии, данный препарат должен быть использован непосредственно после открытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Предварительно наполненные по 7,5 мл или 10 мл шприцы из бесцветного стекла типа 1 с обратной градуировкой и с дополнительным упором для пальцев. Каждый шприц из стекла помещают в блистер из ПВХ. По 1 шприцу в блистере вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, снабженную контролем первого вскрытия.

Предварительно наполненные по 7,5 мл или 10 мл бесцветные прозрачные шприцы из циклоолефинового полимера с обратной градуировкой и с расширенным упором для пальцев. По 1 шприцу из циклоолефинового полимера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с картонным держателем, снабженную контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по работе с препаратом

Лекарственный препарат необходимо тщательно осмотреть перед применением.

Препарат Примовист не следует применять в случае выраженного изменения цвета, появления механических включений и при наличии дефектов упаковки.

Предварительно наполненный шприц следует вынуть из упаковки и приготовить для инъекции непосредственно перед обследованием. Колпачок с наполненного шприца следует снять непосредственно перед введением препарата.

Предварительно наполненный шприц можно использовать ручную или с совместимой автоматической инъекционной системой для МРТ. Это возможно при использовании специального адаптера, если это указано в документации к инъекторному оборудованию.

После инъекции контрастного средства внутривенную канюлю/катетер следует промыть 0,9% раствором хлорида натрия.

Остаток неиспользованного контрастного средства следует уничтожить.

Отклеивающаяся этикетка на шприцах должна быть приклеена к истории болезни пациента, чтобы предоставить точную информацию об использованном гадолинийсодержащем контрастном средстве. Используемая доза также должна быть указана в письменном виде. Если используются электронные карты пациентов, в карту пациента должны быть внесены название препарата, номер серии и доза.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2, Россия

тел.: +7 (495) 231 12 00

www.bayer.ru

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301, Казахстан

тел. +7 727 258 80 40

www.bayer.ru

В случаях возникновения претензий на территории Республики Беларусь следует обращаться:

В Республике Беларусь:

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54, Беларусь

Тел.: +375 17 239 54 20

www.bayer.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003365)-(РГ-RU)

ЛП-№003365-ГП-BY

ЛП-№003365-ГП-KZ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации – 09.10.2023

В Республике Беларусь – 24.09.2024

В Республике Казахстан – 26.03.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Примовист доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.