

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2018



Primovist®
0.25 mmol/ml

- 1 pre-filled syringe 10 ml
- i.v.

Primovist®
0.25 mmol/ml

10 ml

Rx Thuốc kê đơn

Primovist®

Gadoxetate disodium 0,25 mmol/ml

Mỗi ml có chứa: 181,43 mg gadoxetate disodium

Hộp 1 bơm tiêm chứa sẵn 10ml dung dịch tiêm tĩnh mạch

SĐK:

Số lô SX, NSX, HD: xem "LOT", "MFD" và "EXP" trên bao bì

Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn

Không bảo quản thuốc ở nhiệt độ trên 30°C

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, các thông tin khác: xin xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Cơ sở sản xuất: **Bayer Pharma AG**, Müllerstraße 178, 13353 Berlin, CHLB Đức

DNNK:



- 1 pre-filled syringe 10 ml
- i.v.

- 1 pre-filled syringe 10 ml
- i.v.



Primovist®
0.25 mmol/ml

10 ml

Bayer

EXP
MFD
LOT

Primovist®
0.25 mmol/ml



Primovist® 0.25 mmol/ml

Solution for injection in pre-filled syringe

1 ml contains:

Gadoxetic acid, disodium 181.43 mg,
Caloxetic acid, trisodium, Trometamol,
Hydrochloric acid, Sodium hydroxide,
Water for injection

Do not store above 30°C

Keep out of reach of children

Any contrast medium not used in
one examination is to be discarded

Manufactured by:
Bayer Pharma AG
Germany

- 1 pre-filled syringe 10 ml
- i.v.



Vorderseite / Front

chnical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

chnology Berlin - Restricted Document

Materialnr./material-no:	85322877
Mandant/client:	Berlin
5MMOL PFS 1x10ML ACF	Aufmachung/country: RAP/-/BPH
Abmessungen/Dimension:	140.0x68.0x34.5 mm

OVERLACQUER

OVERLACQUER

Digital unterschrieben mit
Signaturen

Datum/date:

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

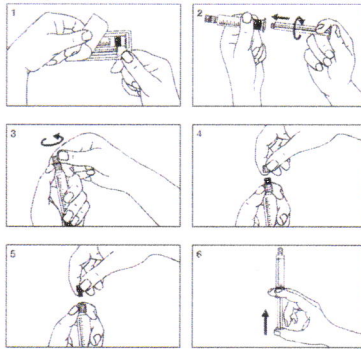
DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

DN on-Bayer Group, dn:cn=Berlin, o=Bayer AG, ou=Germany, email=berlin@bayer.com, c=DE

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514



01

Rückseite / Rear

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Charge/Batch = LOT
Herstelldatum/Manufacturing Date = MFD
Verfalldatum/Expiry Date = EXP


Diecut/outline is symbolic only

Bayer Pharma AG - Packa

PZ/pmdr.: **5094T-3**
Code-Nr./code-no.: **0**
Bezeichnung/name: **FB-Prin**

Farbauszug/color separation:
stanzform/diecutline schwarz/black P/
alle Farben/all colors:
stanzform/diecutline schwarz/black P/

Version vom/version from: **Ge**
ACF 15.06.16 15:11:22 **Er**



Primovist® 0.25 mmol/ml
Solution for injection

1 ml contains:
Gadoxetic acid,
disodium 181.43 mg,
Caloxtetic acid, trisodium,
Trometamol,
Hydrochloric acid,
Sodium hydroxide,
Water for injection

Do not store above 30°C
Keep out of reach
of children


Manufactured by:
Bayer Pharma AG
Germany

LOT
EXP

81246440

10 ml

— 1 pre-filled syringe 10 ml
— i.v.



Primovist® 0.25 mmol/ml
Solution for injection

1 ml contains:
Gadoxetic acid,
disodium 181.43 mg,
Caloxtetic acid, trisodium,
Trometamol,
Hydrochloric acid,
Sodium hydroxide,
Water for injection

Do not store above 30°C
Keep out of reach
of children


Manufactured by:
Bayer Pharma AG
Germany

LOT
EXP

81246440

10 ml

— 1 pre-filled syringe 10 ml
— i.v.



Primovist® 0.25 mmol/ml
Solution for injection

1 ml contains:
Gadoxetic acid,
disodium 181.43 mg,
Caloxtetic acid, trisodium,
Trometamol,
Hydrochloric acid,
Sodium hydroxide,
Water for injection

Do not store above 30°C
Keep out of reach
of children


Manufactured by:
Bayer Pharma AG
Germany

LOT
EXP

81246440

10 ml

— 1 pre-filled syringe 10 ml
— i.v.



Primovist® 0.25 mmol/ml
Solution for injection

1 ml contains:
Gadoxetic acid,
disodium 181.43 mg,
Caloxtetic acid, trisodium,
Trometamol,
Hydrochloric acid,
Sodium hydroxide,
Water for injection

Do not store above 30°C
Keep out of reach
of children

Manufactured by:
Bayer Pharma AG
Germany

LOT
EXP

81246440

10 ml

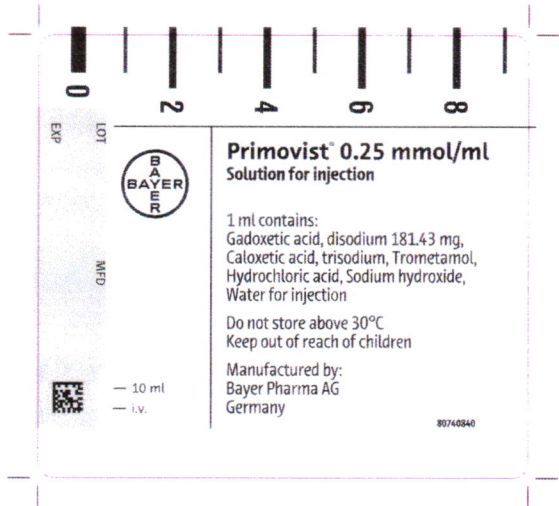
— 1 pre-filled syringe 10 ml
— i.v.

Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin			
PZ/pmdr.:	4235A-3D	Stoffnr./item-no:	81246440
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	Berlin
Bezeichnung/name:	Primovist 10 ml	Aufmachung/country:	RAP BPH
		ersetzt/replaces	82825364
Rasterwinkel:			
Farbauszug/color separation	stanzform/diecutline schwarz/black PANT1787C		
alle Farben/all colors:	stanzform/diecutline schwarz/black PANT1787C		
Version vom/version from:	Claudia Majcherek	Daten mgt/approved:	Juliane Ulrich
14.08.12 15:30:08		Datum/date:	

APPROVED



Bayer (South East Asia) Pte Ltd
63 Chulia Street
OCBC Centre East, 14th Floor
Singapore 049514

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin

PZ/pmdr.: 2242E-3 Stoffnr./item-no: 80740840

Code-Nr./code-no.: _____ Mandant/client: Berlin

Bezeichnung/name: Primovist - 10 ml Aufmachung/country: RAP BPH

Rasterwinkel: _____ ersetzt/replaces 81990817

Farbauszug/color separation: _____

stanzform/diecutline schwarz/black

alle Farben/all colors: _____

stanzform/diecutline schwarz/black weiss

APPROVED

Version vom/version from: Claudia Majcherek genemigt/approved: Juliane Ulrich Datum/date: _____

Digital unterzeichnet von Claudia Majcherek
Majcherek, Claudia
30.04.2012 15:57:15
30.04.2012 15:57:15
30.04.2012 15:57:15

Digital unterschrieben von Juliane Ulrich
Ulrich, Juliane
30.04.2012 15:57:15
30.04.2012 15:57:15
30.04.2012 15:57:15

R_x Thuốc kê đơn



Primovist[®]

Gadoxetate disodium

Dung dịch tiêm 0,25 mmol/ml

Bayer Pharma AG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất: Mỗi ml chứa 0,25 mmol gadoxetate disodium (tương đương với 181,43 mg gadoxetate disodium).

Thành phần tá dược: Caloxetate trisodium, hydrochloric acid, sodium hydroxide, trometamol, Nước pha tiêm

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm trong suốt từ không màu tới màu vàng nhạt.

Chỉ định

Primovist được chỉ định để phát hiện các tổn thương khu trú ở gan và cung cấp thông tin về đặc điểm của các tổn thương trong chụp cộng hưởng từ xử lý hình ảnh T1 (MRI).

Thuốc này chỉ được dùng cho chẩn đoán bằng cách tiêm tĩnh mạch.

Cách dùng, liều dùng

Cách dùng

Thuốc được dùng cho đường tĩnh mạch.

Tiêm thuốc vào tĩnh mạch (bolus). Sau khi tiêm chất đối quang, cần phải bơm rửa ống/đường tiêm tĩnh mạch bằng dung dịch nước muối sinh lý.

Tham khảo thông tin chi tiết về chẩn đoán hình ảnh trong phần “*Đặc tính dược lực học*”

Xem thêm các hướng dẫn trong phần “*Hướng dẫn sử dụng/xử lý*”.

Liều dùng

► Người lớn

Liều khuyến cáo của Primovist:

Người lớn: 0,1 ml Primovist trên 1 kg cân nặng

Dùng lặp lại: Không có thông tin lâm sàng về dùng liều lặp lại Primovist.

Thông tin thêm về các đối tượng đặc biệt

► Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Primovist chưa được thiết lập trên bệnh nhân dưới 18 tuổi. Các dữ liệu hiện có được miêu tả trong phần “*Đặc tính dược lực học*”.

► Người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên)

Không cần thiết phải chỉnh liều. Nên thận trọng trên người cao tuổi (xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”)

► Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Không cần phải chỉnh liều



► **Bệnh nhân suy giảm chức năng thận**

Nên tránh sử dụng Primovist trên những bệnh nhân suy thận nặng (GFR <30 ml/phút/1,73 m²) và trên những bệnh nhân trong giai đoạn phẫu thuật cấy ghép gan trừ khi thông tin chẩn đoán là cần thiết và không có hình ảnh cộng hưởng từ không đối quang (xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”). Nếu không thể tránh việc sử dụng Primovist, thì liều sử dụng không được vượt quá 0,025 mmol/kg cân nặng. Không nên sử dụng quá một liều Primovist trong thời gian chụp. Do thiếu thông tin trên liều lặp lại, nên tránh tiêm lặp lại Primovist trừ khi khoảng cách giữa các lần tiêm ít nhất 7 ngày.

Chống chỉ định

Quá mẫn với các thành phần của thuốc

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Quá mẫn

Cần đặc biệt thận trọng đánh giá nguy cơ-lợi ích ở những bệnh nhân được biết là quá mẫn với Primovist. Như với các thuốc đối quang khác sử dụng theo đường tĩnh mạch, Primovist có thể liên quan tới các phản ứng dạng phản vệ/quá mẫn hoặc phản ứng đặc ứng khác đặc trưng với các biểu hiện tim mạch, hô hấp, và da cho đến những phản ứng nghiêm trọng bao gồm cả sốc.

Nguy cơ gặp phản ứng quá mẫn sẽ cao hơn trong các trường hợp:

- có phản ứng trước đó với thuốc đối quang
- bệnh sử hen phế quản
- bệnh sử các rối loạn dị ứng.

07
-

Ở những bệnh nhân có nguy cơ dị ứng, trước khi quyết định sử dụng Primovist cần đặc biệt thận trọng đánh giá tỉ lệ nguy cơ-lợi ích.

Hầu hết các phản ứng này xảy ra trong vòng nửa giờ sau khi sử dụng. Do đó, cần theo dõi bệnh nhân sau khi tiến hành thủ thuật. Cần phải có thuốc điều trị các phản ứng quá mẫn cũng như chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện cấp cứu cần thiết.

Hiếm gặp những phản ứng muộn sau khi dùng thuốc vài giờ đến vài ngày (xem thêm phần “*Tác dụng không mong muốn của thuốc*”).

Bệnh tim mạch

Cần thận trọng khi sử dụng Primovist ở bệnh nhân có các vấn đề về tim mạch nặng do dữ liệu hiện nay vẫn còn hạn chế.

Suy giảm chức năng thận

Trên người khỏe mạnh, gadoxetate disodium được thải trừ qua đường thận và đường gan-mật đều như nhau.

Trước khi sử dụng Primovist, nên tầm soát xem bệnh nhân có bị rối loạn chức năng thận bằng cách hỏi bệnh sử của bệnh nhân và/hoặc làm xét nghiệm.

Ở bệnh nhân suy thận nặng, cần cân nhắc cẩn thận lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra, do thuốc đối quang thải trừ chậm ở những trường hợp này. Nên đảm bảo một khoảng thời gian đủ để thuốc đối quang thải trừ khỏi cơ thể trước khi tiếp tục sử dụng bất cứ một thuốc nào cho bệnh nhân suy thận.

Gadoxetate disodium có thể bị loại khỏi cơ thể qua thẩm tách máu. Khoảng 30% liều dùng bị thải trừ khỏi cơ thể nếu một giờ sau khi tiêm thuốc tiến hành một đợt thẩm tách máu kéo dài 3 giờ. Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, gadoxetate disodium được thải trừ gần như hoàn toàn qua thẩm tách máu và thải trừ qua mật trong thời gian quan sát trong 6 ngày, phần lớn trong vòng 3 ngày.

Với bệnh nhân đang được thăm tách máu khi dùng Primovist, nên cân nhắc bắt đầu tiến hành thăm tách máu sau khi dùng Primovist để tăng cường thải trừ thuốc đối quang.

Đã có một số báo cáo về chứng xơ hóa toàn thân do thận (NSF) liên quan đến việc sử dụng thuốc đối quang có chứa gadolinium ở bệnh nhân có:

- suy thận cấp hoặc mạn tính mức độ nặng ($GFR < 30 \text{ ml/phút/1.73m}^2$) và
- suy giảm chức năng thận cấp tính ở bất cứ mức độ nào do hội chứng gan-thận hoặc đang trong thời kỳ phẫu thuật ghép gan.

Căn cứ trên mức liều dùng để chẩn đoán của Primovist cũng như hai đường thải trừ của thuốc (thận và gan mật), thì sự phơi nhiễm toàn thân với gadolinium là thấp tuy nhiên vẫn có khả năng xảy ra chứng xơ hóa toàn thân do thận khi dùng Primovist. Vì vậy, chỉ nên dùng Primovist ở những bệnh nhân này sau khi đánh giá cẩn thận nguy cơ/lợi ích (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

Không dung nạp tại chỗ

Cần hoàn toàn tránh việc sử dụng thuốc theo đường tiêm bắp do có thể gây ra các phản ứng không dung nạp tại chỗ bao gồm cả hoại tử khu trú (xem phần “Dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm phi lâm sàng”).

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Tương tác với các thuốc ức chế polypeptide vận chuyển anion hữu cơ (OATP) qua màng tế bào.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy các hợp chất thuộc nhóm thuốc anionic như rifampicin làm cản trở sự hấp thu của Primovist ở gan, do đó làm giảm hiệu quả đối quang gan. Trong trường hợp này, tác dụng mong muốn đạt được của việc tiêm Primovist có thể bị hạn chế. Chưa có tương tác nào với các thuốc khác được biết từ các nghiên cứu trên động vật.

Một nghiên cứu về tương tác được thực hiện trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy việc dùng đồng thời chất ức chế OATP erythromycin không làm ảnh hưởng đến hiệu quả và dược động học của Primovist. Chưa có thêm các nghiên cứu lâm sàng với các thuốc khác được thực hiện.

Tương tác với bilirubin hoặc ferritin huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân

Nồng độ bilirubin ($> 3 \text{ mg/dl}$) hoặc ferritin tăng cao có thể làm giảm hiệu quả đối quang gan của Primovist. Nếu sử dụng Primovist ở những bệnh nhân này, cần hoàn tất việc chụp cộng hưởng từ trong vòng 60 phút sau khi tiêm Primovist.

Tương tác với các test chẩn đoán

Trong 24 giờ sau khi tiến hành chẩn đoán với Primovist, xác định nồng độ sắt huyết thanh bằng phương pháp đo phức chất (như phương pháp phức chất Ferrocene) có thể dẫn đến giá trị cao hoặc thấp sai lệch bởi vì phức chất tự do caloxetate trisodium có trong dung dịch chất đối quang.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai

Không có dữ liệu về sử dụng gadoxetat trên phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có độc tính trên chức năng sinh sản ở liều cao lặp lại (xem thêm phần “Dữ liệu an toàn từ các thử nghiệm phi lâm sàng”). Primovist không được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi bệnh lý lâm sàng của bệnh nhân phải sử dụng gadoxetate.

Phụ nữ cần cho con bú

Hiện chưa rõ liệu gadoxetate disodium có bài tiết vào sữa người hay không.

Bằng chứng từ dữ liệu phi lâm sàng cho thấy gadoxetate bài tiết vào sữa với một lượng rất nhỏ (ít hơn 0,5% liều dùng theo đường tĩnh mạch) và hấp thu kém qua đường tiêu hóa (khoảng 0,4% liều dùng đường uống được thải trừ qua đường nước tiểu).

Ở liều dùng trên lâm sàng, chưa dự đoán được ảnh hưởng của thuốc đến trẻ nhỏ và có thể dùng Primovist trong thời kỳ cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu về độ an toàn

Độ an toàn nói chung của Primovist được dựa trên dữ liệu thu được từ hơn 1900 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng và từ các giám sát hậu mãi.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất ($\geq 0.5\%$) ở bệnh nhân sử dụng Primovist là buồn nôn, đau đầu, cảm giác nóng, tăng huyết áp và choáng váng.

Phản ứng có hại nghiêm trọng nhất ở bệnh nhân sử dụng Primovist là sốc dạng phản vệ. Hiếm gặp phản ứng giống dị ứng muộn (từ vài giờ đến vài ngày sau khi dùng thuốc).

Phần lớn các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Những phản ứng có hại của Primovist được thể hiện trong bảng dưới đây. Các phản ứng này được phân loại theo nhóm hệ cơ quan. Các thuật ngữ MedDRA thích hợp nhất được sử dụng để mô tả một phản ứng nhất định và những từ đồng nghĩa và những tình trạng lâm sàng có liên quan.

Các phản ứng có hại của thuốc ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng được phân loại theo tần suất xảy ra: hay gặp: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$; ít gặp: $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$; hiếm gặp: $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$. Các phản ứng có hại chỉ được phát hiện trong giai đoạn giám sát hậu mãi nên một tần suất xảy ra mà không thể ước tính thì được xếp vào nhóm “không rõ”.

Trong mỗi nhóm phân loại theo tần suất, các tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và trong giám sát hậu mãi ở bệnh nhân sử dụng Primovist.

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Các rối loạn hệ miễn dịch				Phản ứng quá mẫn/dạng phản vệ (ví dụ: sốc*, hạ huyết áp, phù họng thanh quản, mày đay, phù mắt, viêm mũi, viêm kết mạc, đau bụng, giảm cảm giác, hắt hơi, ho, xanh xao)

Nhóm hệ cơ quan (MedDRA)	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Các rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Hoa mắt choáng váng Rối loạn vị giác Dị cảm Rối loạn khứu giác	Run Chứng nằm ngòì không yên	tình trạng không yên
Các rối loạn trên tim			Phong bế bó nhánh Đánh trống ngực	Nhịp tim nhanh
Các rối loạn mạch		Tăng huyết áp Đỏ bừng mặt		
Các rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Các rối loạn hô hấp (Khó thở*, suy hô hấp)		07
Các rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn Khô miệng	Cảm giác khó chịu ở miệng Tăng tiết nước bọt	
Các rối loạn da và mô dưới da		Ban da Ngứa**	Ban dát sần Tăng tiết mồ hôi	
Các rối loạn trên hệ cơ xương và mô liên kết		Đau lưng		
Các rối loạn chung và các phản ứng xảy ra tại vị trí đưa thuốc		Đau ngực Phản ứng tại chỗ tiêm*** Cảm giác nóng Ớn lạnh Mệt mỏi Cảm giác bất thường	Lo lắng Khó chịu	

* Đã có báo cáo về các trường hợp đe dọa tính mạng và/hoặc tử vong. Những trường hợp này được phát hiện trong giai đoạn hậu mãi.

** Ngứa (Ngứa toàn thân, ngứa mắt)

*** Phản ứng tại chỗ tiêm (nhiều loại) bao gồm những thuật ngữ sau: thuốc thoát mạch tại chỗ tiêm, nóng bừng chỗ tiêm, lạnh chỗ tiêm, kích ứng chỗ tiêm, đau chỗ tiêm.

Mô tả một số phản ứng có hại

Đã có báo cáo về những trường hợp mắc chứng xơ hóa toàn thân do thận (NSF) khi sử dụng một số chất đối quang có chứa gadolinium (xem thêm phần: “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc”).

Tăng các giá trị sắt và bilirubin trong huyết thanh được báo cáo ít hơn 1% bệnh nhân sau khi truyền Primovist. Tuy nhiên, các giá trị này không tăng vượt quá 2-3 lần các giá trị lúc ban đầu và trở lại mức ban đầu trong vòng 1 đến 4 ngày.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Liều đơn gadoxetate disodium cao tới 0,4 ml/kg (100 μ mol/kg) cân nặng được dung nạp tốt. Chưa có báo cáo nào về quá liều khi sử dụng thuốc trên lâm sàng. Do đó, chưa nhận biết được các dấu hiệu và triệu chứng quá liều đặc trưng.

- Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc suy giảm chức năng gan

Trong trường hợp sử dụng quá liều do bất cẩn ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc chức năng gan nặng, có thể thải loại Primovist khỏi cơ thể bằng cách thẩm tách máu (xem phần: “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng” và “Đặc tính dược động học”).

Đặc tính dược lực học

Cơ chế tác dụng

Primovist là một chất đối quang thuận từ được sử dụng trong chụp cộng hưởng từ.

Tác dụng tăng đối quang qua trung gian của gadoxetate, một phức chất ion tạo bởi gadolinium (III) và liên kết ethoxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (EOB-DTPA).

Khi sử dụng chuỗi xung quét T1W trong chụp cộng hưởng từ proton, ion gadolinium làm rút ngắn thời gian thư giãn mạng lưới cấu trúc – spin của hạt nhân nguyên tử bị kích thích bị kích thích dẫn đến làm tăng cường độ tín hiệu và do đó tăng hình ảnh đối quang trên một số mô nhất định.

Tác dụng dược lực học

Gadoxetate disodium làm giảm rõ rệt thời gian thư giãn, ngay cả ở nồng độ thấp. Ở pH 7, cường độ từ trường là 0,47 T và 40°C, độ thư giãn (r_1) được xác định dựa vào sự tác động lên thời gian thư giãn mạng lưới cấu trúc – spin (T1) của các proton trong huyết tương – vào khoảng 8,18 l/(mmol-giây) và độ thư giãn (r_2) – được xác định dựa vào sự tác động lên thời gian thư giãn spin – spin (T2) – vào khoảng 8,56 l/(mmol-giây). Ở cường độ từ trường 1,5 T và 37°C, độ thư giãn trong huyết tương tương ứng là $r_1 = 6,9$ l/(mmol-giây) and $r_2 = 8,7$ l/(mmol-giây). Độ thư giãn cho thấy sự phụ thuộc tỷ lệ nghịch nhẹ với cường độ từ trường.

Ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetat tạo thành một phức chất bền vững với ion gadolinium thuận từ có độ ổn định cực cao trong in vitro và in vivo (hằng số ổn định nhiệt động lực: $\log K_{GdI} = 23,46$). Gadoxetate disodium tan nhiều trong nước, là một hợp chất ưa nước với hệ số tỷ lệ giữa n-butanol và chất đệm ở pH 7,6 là khoảng 0,011.

Do phân nửa là ethoxybenzyl ưa lipid nên phân tử gadoxetate disodium có phương thức hoạt động hai pha: ban đầu, sau khi tiêm khối thuốc (bolus) vào tĩnh mạch, thuốc phân phối trong khoảng ngoại bào; sau đó được hấp thu chọn lọc bởi các tế bào gan. Độ thư giãn r_1 ở mô gan là 16,61 l/(mmol-giây) (ở 0,47 T) dẫn đến sự tăng cường độ tín hiệu ở mô gan. Tiếp theo đó gadoxetate disodium được thải vào mật.

Thuốc không thể hiện bất cứ tương tác ức chế rõ rệt nào với các enzym ở nồng độ thường dùng trên lâm sàng.

Hình ảnh học

Sau khi tiêm bolus Primovist, hình ảnh động trong thời gian của các pha động mạch, tĩnh mạch cửa và pha cân bằng sử dụng những kiểu tăng cản quang khác nhau theo thời gian của các tổn thương gan khác nhau là cơ sở để mô tả tổn thương trên X quang.

Sự tăng cản quang của nhu mô gan trong thời gian của pha tế bào gan hỗ trợ cho việc xác định số lượng, sự phân bố theo đoạn, hình dung và mô tả các tổn thương của gan, do đó, cải thiện sự phát hiện các tổn thương. Mô hình tăng cường cản quang/rửa trôi khác nhau của các tổn thương gan góp phần vào các thông tin từ pha động.

Pha muộn (tế bào gan) có thể được khảo sát ở thời điểm 20 phút sau khi tiêm, với cửa sổ hình ảnh kéo dài ít nhất 120 phút. Các kết quả về hiệu quả chẩn đoán và kỹ thuật của các thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự cải thiện tối thiểu ở thời điểm 20 phút sau khi tiêm hơn các kết quả ở 10 phút sau khi tiêm. Ở bệnh nhân cần thăm tách máu và bệnh nhân có các giá trị bilirubin tăng cao (> 3 mg/dl), thì cửa sổ hình ảnh bị giảm đến 60 phút.

Sự bài tiết Primovist qua gan dẫn đến tăng cản quang các cấu trúc mật.

Các đặc tính lý-hóa của dung dịch Primovist pha sẵn để sử dụng như sau:

Độ thẩm thấu tại 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Độ nhớt tại 37 °C (mPa·s)	1,19
Tỉ trọng tại 37 °C (g/ ml)	1,0881
pH	7,4

Bệnh nhân nhi

Một nghiên cứu quan sát được thực hiện trên 52 bệnh nhân nhi (tuổi > 2 tháng tuổi và < 18 tuổi). Bệnh nhân được chuyển đến để chụp MRI gan có tăng cường đối quang với Primovist để đánh giá các tổn thương nghi ngờ hoặc đã biết ở gan. Thông tin chẩn đoán bổ sung đạt được khi các hình ảnh cộng hưởng từ gan không tăng và tăng đối quang kết hợp với nhau được so sánh với hình ảnh cộng hưởng từ không tăng đối quang đơn độc. Các biến cố bất lợi nghiêm trọng được báo cáo tuy nhiên, không có báo cáo nào được đánh giá bởi bác sĩ nghiên cứu có liên quan tới Primovist. Do bản chất của nghiên cứu là hồi cứu và cỡ mẫu nhỏ, nên không thể có kết luận chắc chắn về tính an toàn và hiệu quả trên dân số bệnh nhân này.

Đặc tính dược động học

Giới thiệu chung

Gadoxetate disodium hoạt động trong các cơ quan giống các hợp chất rất ưa nước, trở về mặt sinh học, được thải qua thận và gan-mật khác.

Hấp thu và phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, đặc tính nồng độ gadoxetate disodium trong huyết tương theo thời gian được đặc trưng bởi sự giảm theo cấp số hai. Tổng thể tích phân bố của gadoxetate disodium ở trạng thái cân bằng khoảng 0,21 l/kg (khoảng ngoại bào). Tỷ lệ gắn kết với protein trong huyết tương khoảng 10%.

Hợp chất không qua được hàng rào máu não còn nguyên vẹn và khuếch tán qua hàng rào nhau thai chỉ ở một mức độ nhỏ như được chứng minh trên chuột.

Ở chuột đang cho con bú, dưới 0,5% liều dùng qua đường tĩnh mạch (0,1 mmol/kg) của gadoxetat đánh dấu phóng xạ thu lại được từ sữa trong dạ dày. Sự hấp thu sau khi uống ở chuột rất nhỏ, khoảng 0,4% của liều uống vào được thu lại từ nước tiểu.

Chuyển hóa

Gadoxetate disodium không được chuyển hóa

Thải trừ

Gadoxetate disodium thải trừ hoàn toàn với qua đường thận và đường gan-mật với lượng như nhau trên người khỏe mạnh.

Bảy ngày sau khi tiêm tĩnh mạch gadoxetate, dưới 1% liều dùng còn tìm thấy trong cơ thể chuột và khi. Trong số đó, nồng độ cao nhất đo được ở thận và gan.

Thời gian bán thải hiệu quả trung bình của gadoxetate disodium (liều 0,01 to 0,1 mmol/kg) ở người khỏe mạnh là khoảng 1 giờ.

Độ thanh thải toàn phần (CL) khoảng 250 ml/phút. Độ thanh thải qua thận (CL_R) tương ứng với khoảng 120 ml/phút, tương tự với tốc độ lọc cầu thận người khỏe mạnh.

Tính chất tuyến tính/không tuyến tính

Gadoxetate disodium có tính dược động học tuyến tính nghĩa là các thông số dược động học thay đổi tỷ lệ với liều dùng (như C_{max}, AUC) hoặc không phụ thuộc liều dùng (như V_{ss}, t_{1/2}) cho tới mức liều 100 µmol/kg cân nặng (0,4 ml/kg).

Thông tin bổ sung trên các quần thể bệnh nhân đặc biệt

Nghiên cứu lâm sàng pha III với liều Primovist là 0.1 ml cho mỗi kg cân nặng so sánh các đối tượng có các mức độ suy giảm chức năng gan, suy giảm chức năng thận khác nhau, người có cùng lúc suy gan và suy thận và người khỏe mạnh ở các độ tuổi khác nhau, bao gồm cả người cao tuổi.

► Giới

Độ thanh thải toàn phần ở nữ (185 ml/phút) thấp hơn ở nam (236 ml/phút) khoảng 20%.

► Người già (trên 65 tuổi)

Phù hợp theo những thay đổi sinh lý của chức năng thận theo tuổi, độ thanh thải huyết tương của gadoxetate disodium giảm từ 210 ml/phút ở người chưa già xuống còn 163 ml/phút ở người già từ 65 tuổi trở lên. Thời gian bán thải và phơi nhiễm toàn thân ở người cao tuổi cao hơn (2,3 giờ và 197 µmol-giờ/l theo thứ tự) so với ở nhóm đối chứng (1,8 giờ và 160 µmol-giờ/l theo thứ tự). Thuốc thải trừ hoàn toàn qua thận sau 24 giờ ở tất cả các đối tượng và không có sự khác biệt giữa những người già khỏe mạnh và những người chưa già.

► Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận mức trung bình, AUC tăng đến 237 µmol-giờ/l (so với 160 µmol-giờ/l trên người tình nguyện khỏe mạnh) và thời gian bán thải tăng đến 2,2 giờ (so với 1,76 giờ trên người tình nguyện khỏe mạnh). Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, thời gian bán thải kéo dài gấp 12 lần và AUC tăng khoảng 6 lần. Khoảng 55% liều dùng được tìm thấy trong phân trong vòng 6 ngày, phần lớn thải trừ trong vòng 3 ngày.

► Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Ở bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ hoặc trung bình, có sự tăng nhẹ đến vừa AUC huyết tương, thời gian bán thải và sự thải trừ qua nước tiểu, cũng như giảm thải trừ qua đường gan-mật so sánh với ở người khỏe mạnh.

Ở bệnh nhân suy gan nặng, đặc biệt những bệnh nhân có nồng độ bilirubin cao bất thường (> 3 mg/dl), AUC tăng thành 259 µmol-giờ/l so với 160 µmol-giờ/l ở nhóm đối chứng. Thời gian bán thải tăng lên 2,6 giờ so với 1,8 giờ ở nhóm đối chứng. Sự thải trừ qua đường gan-mật giảm đi đáng kể, còn 5,7% liều dùng ở những bệnh nhân này.

Gadoxetate disodium có thể bị thải loại khỏi cơ thể qua thẩm tách máu. Khoảng 30% liều dùng bị thải trừ khỏi cơ thể khi tiến hành thẩm tách máu kéo dài 3 giờ bắt đầu sau 1 giờ tiêm thuốc. Ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, gadoxetate disodium được thải trừ gần như hoàn toàn nhờ sự thẩm tách và thải trừ qua mật trong thời gian 6 ngày. Có thể đo được nồng độ của gadoxetate disodium trong huyết tương tới 72 giờ sau khi dùng thuốc ở các bệnh nhân này (xem phần “Cảnh báo và thận trọng dùng thuốc”).

Dữ liệu từ các thử nghiệm phi lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hại đặc biệt nào đối với người căn cứ trên các nghiên cứu quy ước về độc tính toàn thân, độc tính gen, khả năng miễn cảm khi tiếp xúc.

Độc tính trên khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai trên thỏ, Primovist đường tĩnh mạch sử dụng nhiều lần gây độc với phôi thai (tăng sảy thai sau khi trứng đã làm tổ) ở liều cao gấp 25,9 lần (tính theo diện tích bề mặt cơ thể) hoặc 80 lần (tính theo cân nặng cơ thể) so với liều đơn ở người

Dung nạp tại chỗ

Các nghiên cứu thực nghiệm khả năng dung nạp Primovist tại chỗ cho thấy thuốc có khả năng dung nạp tốt sau khi đưa thuốc vào mạch (tĩnh mạch và động mạch) và cận tĩnh mạch.

Tuy nhiên, sử dụng thuốc đường tiêm bắp gây ra phản ứng không dung nạp tại chỗ do đó cần tuyệt đối tránh dùng trên người (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Hạn dùng

- 60 tháng kể từ ngày sản xuất đối với loại bơm tiêm bằng thủy tinh chứa thuốc pha sẵn
- 36 tháng kể từ ngày sản xuất đối với loại bơm tiêm bằng nhựa dẻo chứa thuốc pha sẵn.

Hạn dùng sau khi mở bao bì lần đầu

Cần sử dụng Primovist ngay sau khi mở.

Điều kiện bảo quản

Không bảo quản thuốc trên 30°C

Quy cách đóng gói

Hộp 1 bơm tiêm chứa sẵn thuốc x 10 ml.

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở

Hướng dẫn sử dụng/tiêu hủy

Kiểm tra bằng mắt thường

Cần kiểm tra thuốc bằng mắt thường trước khi sử dụng.

Không sử dụng Primovist trong trường hợp dung dịch thuốc tiêm đã đổi màu nghiêm trọng, xuất hiện hạt cặn là hoặc bao bì không còn nguyên vẹn.

Phải lấy bơm tiêm chứa sẵn thuốc ra khỏi bao bì đóng gói và chuẩn bị tiêm ngay trước khi tiến hành thủ thuật chụp.

Bỏ nắp bơm tiêm chứa sẵn thuốc ngay trước khi sử dụng.

Dung dịch chất đối quang không được sử dụng hết trong một lần làm thủ thuật đều phải tiêu hủy.

Cơ sở sản xuất

Bayer Pharma AG

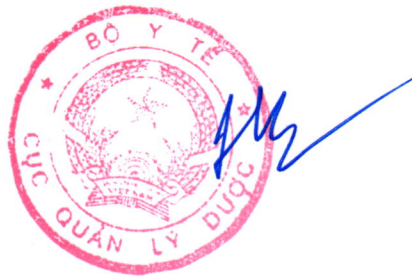
Müllerstraße 178, 13353 Berlin, CHLB Đức

Ngày duyệt nội dung tóm tắt sản phẩm:

DT

Primovist/CCDS 8/091115/ PI Vn02

a) Pte Ltd
4th Floor
14



TU Q. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh