

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	3208 / 20.10.08
Дата	22/16.09.08

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Primovist 0,25 mmol/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 181,43 mg динатриева гадоксетова киселина (динатриева Gd-EOB-DTPA), еквивалентно на 0,25 mmol динатриева Gd-EOB-DTPA.

1 предварително напълнена спринцовка с 5 ml разтвор съдържа 907 mg динатриева гадоксетова киселина.

1 предварително напълнена спринцовка с 7,5 ml разтвор съдържа 1361 mg динатриева гадоксетова киселина.

1 предварително напълнена спринцовка с 10 ml разтвор съдържа 1814 mg динатриева гадоксетова киселина.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор, предварително напълнени спринцовки:
Бистра, безцветна до бледожълта течност без видими примеси.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Primovist е показан за откриване на огнищни чернодробни лезии и дава информация за лезии при T1 образи на магнитен резонанс (MRI).

Този лекарствен продукт е само за интравенозно приложение за целите на диагностиката.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Primovist представлява готов за приложение воден разтвор, който следва да се прилага без разреждане, като венозна болусна инжекция при скорост на въвеждане от около 2 ml/sec. След инжектирането на контрастната материя венозната канюла следва да бъде промита с 9 mg/ml (0.9 %) стерилен физиологичен разтвор.

Препоръчваната доза Primovist е:

За възрастни:

0,1 ml/kg телесно тегло Primovist.

За подробна информация относно образната диагностика виж част 5.1.

Новородени, кърмачета, деца и подрастващи:

Прилагането при новородени, кърмачета, деца и подрастващи не се препоръчва, тъй като няма клиничен опит с пациенти на възраст под 18 години.

Пациенти на възраст 65 и повече години:

Не се налага корекция на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Не се налага корекция на дозата, но се препоръчва повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (виж части 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага корекция на дозата.

Многократно приложение:

Няма клинични данни за многократно приложение на Primovist.

4.3 Противопоказания



Повишена чувствителност към лекарственото вещество или някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следва да се съблюдават обичайните предпазни мерки при MRI, например изключване на сърдечни пейсмейкъри и феромагнитни импланти.

Диагностични процедури, които се извършват с използването на контрастна материя трябва да се осъществяват под наблюдението на лекар с предварителна подготовка и обстоятелни познания върху процедурата, която ще се извършва.

Пациентът следва да не се храни два часа преди прегледа, за да намали риска от аспирация, тъй като гадене и повръщане са известни и възможни нежелани реакции.

Когато е възможно контрастната материя следва да се прилага в легнало положение. След инжектирането пациентът трябва да бъде под наблюдение не по-малко от 30 минути, тъй като опитът с контрастните материали показва, че повечето от нежеланите реакции се проявяват в този период от време.

Вниманието следва да бъде повишено и когато Primovist се прилага на пациенти с тежки сърдечно-съдови проблеми, тъй като до момента информацията при тези състояния е доста ограничена.

Gd-EOB-DTPA не трябва да се прилага при пациенти с некоригирана хипокалиемия.

Gd-EOB-DTPA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти

- с известен вроден синдром на удължен QT интервал или с фамилна анамнеза за синдром на удължен QT интервал;
- с известна преди това аритмия при употреба на лекарствени продукти, които удължават сърдечната реполяризация;
- които в момента приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават сърдечната реполяризация, напр. клас III антиаритмични продукти (напр. amiodarone, sotalol).

Primovist може да причини преходно удължаване на QT интервала при някои пациенти (виж част 5.3).

- Увредена бъбречна функция

Съобщавани са случаи на нефрогенна системна фиброза (NSF), свързана с приложението на някои контрастни вещества, съдържащи гадолиний, при пациенти с:

- остро или хронично тежко бъбречно увреждане ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) или
- остра бъбречна недостатъчност в различна степен, дължаща се на хепато-ренален синдром или на пред- и следоперационния период при чернодробна трансплантация.

Тъй като има възможност при употребата на Primovist да се прояви NSF, той трябва да се прилага при въпросните пациенти след внимателна преценка на съотношението риск/полза и ако диагностичната информация е съществена и не е възможно да бъде получена с магнитен резонанс (MRI) без използване на контрастно вещество.

Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани, особено пациентите на възраст над 65 години, за нарушения в бъбречната функция чрез снемане на анамнеза и/или лабораторни тестове.

Хемодиализата в кратък период след използването на Primovist при пациенти, които понастоящем са подложени на хемодиализа, може да бъде полезна за извличането на Primovist от организма.

Няма доказателства в подкрепа на започване на хемодиализа за превенция или лечение на NSF при пациенти, които не са били подложени на хемодиализа към момента.

Трябва особено да се внимава с пациенти с тежко бъбречно увреждане, дължащо се на понижена способност за елиминиране на Gd-EOB-DTPA (виж част 5.2).

- Свръхчувствителност

Подобни на алергични реакции, в това число шок, се определят като редки при прилагане на съдържащи гадолиний контрастни материали за MRI. Повечето от тези реакции се проявяват до половин час след прилагането на контрастната материя. В същото време, както и при останалите контрасти от този клас, в редки случаи могат да се развият късни реакции - часове до дни след приложението. Необходимо е наличието на лекарства за лечение на реакции на свръхчувствителност, както и готовност за прилагането на адекватни мерки за реанимация в случай на

Рискът от поява на реакции на свръхчувствителност е по-висок в

- предишна реакция към контрастна материя



- анамнеза за бронхиална астма
- анамнеза за алергични нарушения.

Реакциите на повишена чувствителност могат да бъдат по-интензивни при пациенти, които са на бета-блокери, особено при съпътстваща бронхиална астма. Трябва да се има предвид, че пациенти на бета-блокери могат да не се поддават на стандартното лечение за реакции на повишена чувствителност с бета-агонисти.

Ако се развие реакция на повишена чувствителност, инжектирането на контрастната материя трябва да бъде незабавно преустановено.

- **Реакция на локална непоносимост**

Мускулното приложение може да стане причина за развитие на реакции на локална непоносимост в това число огнищна некроза и поради това следва стриктно да се избягва (виж част 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за определяне на лекарствени взаимодействия при хора. Най-общо, анионните медикаменти, които се екскретират основно в жлъчката (като например rifampicin) могат да конкурират контрастното усилване на черния дроб и жлъчната екскреция на Primovist. Проучванията с животни показват, че съединенията от класа на рифамицините блокират поемането на Primovist в черния дроб и така намаляват ефекта на усилване в черния дроб. В подобен случай очакваната полза от инжектирането на Primovist може да бъде ограничена. Не са известни взаимодействия с други лекарствени продукти.

- **Взаимодействие при пациенти с повишени нива на билирубин или феритин**

Повишените нива на билирубин или феритин могат да намалят контрастния ефект на Primovist в черния дроб.

- **Взаимодействие с диагностични тестове**

Определянето на серумно желязо с комплексометрични методи (напр. метод Ferrrocine complexation) може да стане причина за получаване на фалшиви резултати до 24 часа след използване на Primovist, поради наличието на свободен комплексен агент в разтвора на контрастната материя.

4.6 Бременност и кърмене

- **Бременност**

Няма опит с прилагането на Gd-EOB-DPTA по време на бременност. Проучванията с животни показват, че има репродуктивна токсичност при многократно прилагане на високи дози (виж част 5.3). Primovist следва да се прилага при бременни жени само след обстоен анализ на съотношението риск/полза.

- **Кърмене**

Не е известно дали Gd-EOB-DPTA се екскретира в кърмата при хора. Проучванията с животни показват, че Gd-EOB-DPTA се екскретира в кърмата. Препоръчва се кърменето да се прекрати за 24 часа след прилагането на Primovist.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Във фазата на клинично разработване общата честота на нежеланите реакции, класифицирани като свързани е под 5%. Повечето от нежеланите реакции са преходни и леки до средно тежки по интензитета.

Честота на нежеланите реакции от данните от клинични проучвания

На таблицата по-долу са представени нежеланите реакции по системно-органните класове на MedDRA (MedDRA SOCs).



Нито една от нежеланите реакции не е с честота по-висока от 1/100. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляване на тежестта.

Нежелани реакции		
Клас, система или орган (MedDra)	Не чести (>1/1000 до <1/100)	Редки (>1/10 000 до <1/1000)
Заболявания на нервната система	главоболие световъртеж променен вкус парестезия Променено обоняние	вертиго акатизия тремор
Сърдечни заболявания		ВВ блок палпитации
Съдови нарушения	вазодилатация хипертония	
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Респираторни нарушения (диспнея, респираторен дистрес)	
Гастро-интестинални нарушения	повръщане гадене	сухота в устата орален дискомфорт свръхсекреция на слюнка
Нарушения на кожа и подкожни тъкани	обрив сърбеж*	макулопапулозен обрив повишено потене
Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на свързващата тъкан		болка в гърба
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	болка в гърдите реакции в мястото на инжектиране (различни видове)** горещи вълни	студени вълни дискомфорт умора неразположение абнормно усещане

*Сърбеж (общ сърбеж, сърбеж на окото)

**Реакции в мястото на инжектиране (различни видове) включва следните термини: екстравазиране на мястото на инжектиране, парене на мястото на инжектиране, студенина на мястото на инжектиране, дразнене на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране.

Най-подходящия MedDRA термин е употребен за описване на дадена реакция, синонимите ѝ и свързаните с нея условия.

По време на клиничните изпитвания се съобщава за лабораторни промени като повишаване на серумното желязо, повишен билирубин, повишени стойности на чернодробните трансаминизи, понижен хемоглобин, повишена амилаза, левкоцитурия, хипергликемия, повишаване на албумина в урината, хипонатремия, повишен неорганичен фосфат, намалени серумни протеини, левкоцитоза, хипокалиемия, повишени стойности на LDH. По време на клиничните проучвания редовно се правят ЕКГ, като се наблюдава преходно удължаване на QT при част от пациентите, без това да се съпровожда от клинично проявени нежелани реакции.

В много редки случаи може да се развият анафилактични реакции, стигащи до шок.

Допълнителни нежелани реакции от постмаркетингови спонтанни съобщения :

Сърдечни нарушения, нарушения на нервната система:

В редки случаи са докладвани тахикардия и безпокойство.

Както е свойствено при данните от спонтанните съобщения, не е възможно да бъде изчислена честотата на проява на нежеланите реакции.

Въпреки това, тъй като те не са наблюдавани по време на клинични проучвания с повече от 1700 пациента, най-добрата оценка е, че те се проявяват рядко (< 1/1000).



4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране и не могат да бъдат описани съответни симптоми.

При ограничен брой пациенти по време на клинични проучвания е тествана доза от 2.0 ml/kg (500 μ mol/mg) телесно тегло, като при тези пациенти са установени по-често, но не и нови нежелани реакции.

В случай на предозиране по невнимание пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, в това число и сърдечната му дейност. В подобен случай е възможно да се индуцира удължаване на QT интервала (виж част 5.3).

Primovist може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: парамагнитна контрастна материя, АТС код: V08 C A10
Primovist е парамагнитна контрастна материя за магнитен резонанс.

Повишаващият контраста ефект се медира от стабилен гадолиниев комплекс, Gd-EOB-DTPA. Парамагнитната ефикасност, релаксивитет (определен от спин-решетъчното време на релаксация на протоните в плазмата) е около 8.7 l/mmol/sec при рН 7, 39 °С и 0.47 Т, като показва само лека зависимост от силата на магнитното поле. При T1-сканиране гадолиниевото йон-индуцирано скъсяване на спин-решетъчното време на релаксиране на възбудените атомни ядра води до повишаване силата на сигнала и от тук до по-добър контраст на образа в определени тъкани.

EOB-DTPA създава стабилен комплекс с парамагнитния гадолиниев йон с изключително висока термодинамична стабилност ($\log K_{Gd} = -23.46$). Gd-EOB-DTPA е силно водоразтворимо, хидрофилно съединение с липофилна част на етоксibenзиловата група.

Лезиите с липсваща или минимална хепатоцитна активност (кисти, метастази, повечето от хепатоцелуларните карциноми) не акумулират Primovist. Високодиференциран хепатоцелуларен карцином може да съдържа активни хепатоцити и да покаже известно усилване във фазата за визуализиране на хепатоцитите. Поради това е необходима допълнителна клинична информация за поставяне на правилната диагноза.

Образна диагностика

След болусно инжектиране на Primovist динамичното визуализиране по време на артериална, портовенозна и равновесна фаза представя различните времеви характеристики на отделните чернодробни лезии като основа за характеризиране на лезиите.

Предимственото визуализиране на чернодробния паренхим през хепатоцитната фаза помага да се идентифицират броя, сегментното разпределение, визуализирането и очертаването на чернодробните лезии, което помага да се открият съответните лезии. Моделът на подобро различно усилване/избледняване на чернодробните лезии дава информация през динамичната фаза.

Отложената (хепатоцитна) фаза може да бъде проучена в периода от 20 минути след инжектирането с прозорец на визуализиране, продължаващ не по-малко от 120 минути. Резултатите по отношение на диагностичната и технологична ефикасност, получени по време на клиничните проучвания, показват минимално подобрене през 20 минути след инжектирането в сравнение с тези през периода от 10 минути след инжектирането.

Прозорецът на визуализиране спада до 60 минути при пациенти, при които се налага хемодиализа и при пациенти с повишени стойности на билирубина (> 3 mg/dl).

Чернодробната екскреция на Primovist води до по-добро визуализиране на структурата на жлъчните пътища.

Физико-химичната характеристика на готовия за приложение разтвор на Primovist е следната:

осмоларитет при 37 °С (mOsm/kg H ₂ O)	688
вискозитет при 37 °С (mPa·s)	1.19
плътност при 37 °С (g/ml)	1.0881



pH	7.4
----	-----

5.2 Фармакокинетични свойства

- **Разпределение**

След венозно приложение профилът концентрация/време на Gd-EOB-DTPA се характеризира с двоекспоненциално понижаване.

Gd-EOB-DTPA се разпределя в извънклетъчното пространство (обем на разпределение в състояние на равновесие 0.21 l/kg). Съединението е със слабо белтъчно свързване (под 10%).

Съединението не преминава през неувредена кръвно-мозъчна бариера и дифундира незначително през плацентарната бариера.

- **Елиминиране**

Gd-EOB-DTPA се елиминира по равно чрез бъбреците и хепато-билиарния тракт. Времето на полуживот на Gd-EOB-DTPA е около 1.0 час. Фармакокинетиката е линейно дозово зависима до доза 0.4 ml/kg (100 micromol/kg).

Регистрираният тотален серумен клирънс (Cl_{tot}) е от около 250 ml/min, докато бъбречният клирънс (Cl_r) е около 120 ml/min.

- **Характеристика при различни групи пациенти**

При пациенти с леко и средно тежко увреждане на черния дроб се наблюдава леко до умерено повишение на плазмената концентрация, времето на полуживот и уринарната екскреция, както и понижаване на хепатобилиарната екскреция в сравнение с индивиди с нормална чернодробна функция. В същото време не се наблюдават клинично значими разлики в усилването на чернодробния сигнал. При пациенти с тежко чернодробно увреждане, особено при такива с абнормно високи (> 3 mg/dl) серумни нива на билирубин, плазмената концентрация и времето на полуживот се повишават при изразено спадане на хепатобилиарната екскреция и намалено усилване на чернодробния сигнал.

При пациенти с бъбречна недостатъчност в крайна фаза времето на полуживот се удължава значимо и AUC се повишава шесткратно.

Хемодиализата повишава клирънса на Gd-EOB-DTPA (виж част 4.2). При средна диализна сесия от около 3 часа, около 30% от Gd-EOB-DTPA дозата се отстранява с хемодиализа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Резултатите от предклиничните проучвания, включващи конвенционални проучвания за остра и подостра токсичност и генотоксичност, не показват наличие на специфичен риск за хора.

При телеметрични опити с кучета се наблюдава слабо и преходно удължаване на QT интервала при най-високата изпитвана доза от 0.5 mmol/kg, което представлява 20 пъти прилаганата при хора доза. При високи концентрации Gd-EOB-DTPA блокира HERG канала и удължава продължителността на потенциала на действие в изолирани папиларни мускули на морски свинчета. Това показва, че съществува възможност Primovist да индуцира удължаване на QT интервала при предозиране.

При фармакологични проучвания за безопасност не е открито нищо, свързано с други органи и системи.

Проучване за ембриотоксичност със зайци показва увеличаване броя на постимплантационните загуби и повишена честота на абортите след многократно приложение на 2.0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, което е приблизително 80 пъти повече от препоръчаната доза при хора.

Реакции на местна непоносимост се наблюдават само след мускулно приложение на Gd-EOB-DTPA.

Не са правени проучвания за карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

тринатриева калоксетова киселина
трометамол



хлороводородна киселина (за регулиране на рН)
натриев хидроксид (за регулиране на рН)
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години.

Продуктът трябва да се използва веднага след отварянето.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

10 ml предварително напълнени спринцовки, състоящи се от безцветен силиконизиран Ph.Eur. тип I стъкло, силиконизиран хлоробутилов еластомерен стопер на буталото, хлоробутилов еластомер запушалка с гумен накрайник, полисулфонов тип Luer Lock адаптер и полипропиленова капачка за обезопасяване на иглата.

- Вид на опаковките:

1, 5 и 10 x 5 ml (в 10 ml предварително напълнени спринцовки)

1, 5 и 10 x 7,5 ml (в 10 ml предварително напълнени спринцовки)

1, 5 и 10 x 10 ml (в 10 ml предварително напълнени спринцовки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Контрол

Този лекарствен продукт представлява бистър, безцветен до бледо жълт разтвор. Трябва да се провери визуално преди употреба.

Primovist не следва да се прилага в случай на силна промяна на цвета, появата на видими частици или дефект на първичната опаковка.

- Боравене

Предварително напълнената спринцовка трябва да се извади от опаковката и подготви за инжектиране непосредствено преди изследването.

Запушалката трябва да се отдели от спринцовката непосредствено преди употреба.

- Изхвърляне

Цялото неизползвано по време на дадено изследване количество разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните разпоредби и изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
Muellerstrasse 178,
13342 Berlin,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



П-12281/01.02.2006 г.
20060034/01.02.2006 г.

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

01.02.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2008

