

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Primovist 0.25 mmol/ml

Примовист 0.25 mmol/ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗБАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-12281/0402.06

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 181.43 mg gadoteric acid, disodium (Gd-EOB-DTPA disodium), еквивалент на 0.25 mmol Gd-EOB-DTPA disodium.

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор, предварително напълнени спринцовки.

Бистра, безцветна до бледожълта течност без видими примеси.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Primovist е показан за откриване на огнищни чернодробни лезии и дава информация за лезии при T1 образи на магнитно-резонансна томография (MRT).

Този лекарствен продукт е само за целите на диагностиката.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

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.

Препоръчаната доза Primovist е:

За възрастни:

0.1 ml/kg телесно тегло Primovist.

За подробна информация относно образната диагностика виж Раздел 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 Раздел 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 някое от помощните вещества.

**4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

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

Диагностични процедури, които се извършват с използването на контрастна материя трябва да се осъществяват под наблюдението на лекар с предварителна подготовка и обстояйни 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 материи показва, че повечето от нежеланите реакции се проявяват в този период от време.

Вниманието следва да бъде повишено при пациенти с тежко бъбречно увреждане, поради намалената им способност да елиминират Gd-EOB-DTPA (виж Раздел 5.2).

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 хипокаиемия.



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 Раздел 5.3).

- **Свръхчувствителност**

Подобни на алергични реакции, в това число шок, се определят като редки при прилагане на съдържащи гадолиний контрастни материи за MRT. Пациенти с анамнестични данни за алергични/алергоидни реакции или бронхиална астма може да се окажат с по-висок риск по отношение на тежки реакции. 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. Трябва да има готовност за прилагането на адекватни мерки за реанимация още преди да се приложи контрастна материя.

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 Раздел 5.3.).

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

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-DTPA по време на бременност. Проучванията с животни показват, че има репродуктивна токсичност при многократно прилагане на високи дози (виж Раздел 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-DTPA се екскретира в кърмата при хора. Проучванията с животни показват, че Gd-EOB-DTPA 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

На базата на фармакодинамичите свойства се очаква Primovist да няма или да има незначително влияние върху способността да се шофира или работи с машини.

#### 4.8 Нежелани 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 интензитет.

На таблицата по-долу са представени нежеланите реакции по системи.

Нито една от нежеланите реакции не е с честота по-висока от 1/100.



Нежелани реакции		
Клас, система или орган (MedDra)	Не чести (>1/1000, <1/100)	Редки (>1/10 000, <1/1000)
Заболявания на нервната система	главоболие световъртеж парестезия променен вкус	вертиго атаксия тремор паросмия
Сърдечни заболявания		ВВ блок палпитации
Съдови нарушения	вазодилатация хипертония	
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		диспнея
Гастро-интестинални нарушения	повръщане гадене	сухота в устата
Нарушения на кожа и подкожни тъкани		обрив сърбеж макулопапуларен обрив повишено потене
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение		ригор (тръпки) болка в гърба болка астения реакция в мястото на инжектиране болка в мястото на инжектиране оток в мястото на инжектиране

По време на клиничните изпитвания се съобщава за лабораторни промени като повишаване на серумното желязо, повишен билирубин, повишени стойности на чернодробните трансминази, 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.

#### 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 micromol/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 Раздел 5.3).

Primovist може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: парамагнитна контрастна материя, АТС код: V08 С А

Primovist е парамагнитна контрастна материя за MRT. Повишаващият контраста ефект се медира от стабилен гадолиниев комплекс, Gd-ЕОВ-ДТРА. 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.

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

Лезиите със липсваща или минимална хепатоцитна активност (кисти, метастази, повечето от хепатоцелуларните карциноми) не акумулират Primovist. Високо-диференциран 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 ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ).

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 °C (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	688
вискозитет при 37 °C (mPa·s)	1.19
плътност при 37 °C (g/ml)	1.0881
pH	7.0

## 5.2 Фармакокинетични свойства

- Разпределение

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

Gd-ЕОВ-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-ЕОВ-DTPA се елиминира по равно чрез бъбреците и хепато-билиарния трект. Елиминационният полуживот на Gd-ЕОВ-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 до средно тежко увреждане на черния дроб се наблюдава леко до умерено повишение на плазмената концентрация, елиминационния полуживот и уринарната екскреция, както и понижено 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 ( $> 3 \text{ mg/dl}$ ) серумни нива на билирубин, плазмената концентрация и елиминационния полуживот се повишават при изразено спадане на хепатобилиарната екскреция и намалено усилване на чернодробния сигнал.

При пациенти с бъбречна недостатъчност в крайна фаза елиминационния полуживот се удължава значимо и AUC се повишава шесткратно. Хемодиализата повишава клирънса на Gd-EOB-DTPA (виж Раздел 4.2). При средна диализна сесия от 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  $0.5 \text{ mmol/kg}$ , 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  $2.0 \text{ mmol/kg}$  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

caloctic acid, trisodium  
trometamol  
hydrochloric acid (for pH adjustment)  
sodium hydroxide (for pH adjustment)  
water for injections

### 6.2 Несъвместимости

При липсата на проучвания върху несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти.

### 6.3 Срок на годност

5 години.

- Срок на годност след първо отваряне на опаковката - не е приложимо

Продуктът трябва да се използва веднага след отварянето.

### 6.4 Специални условия за 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 еластомерен стопер на буталото, хлорбутил еластомер запушалка с гумен крайник, 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 разновидности на опаковката могат да се предлагат на пазара.



## 6.6 Препоръки при употреба/боравене

- 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.

- Изхвърляне

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

## 7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SCHERING AG,  
Muellerstrasse 178,  
13342 Berlin, GERMANY

## 8 ПРОИЗВОДИТЕЛ

SCHERING AG,  
Muellerstrasse 178,  
13342 Berlin, GERMANY

## 9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

28.10.2005 г.

