

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Primovist 0,25 mmol/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține gadoxetat disodic 0,25 mmol (Gd-EOB-DTPA disodic) echivalent la gadoxetat disodic 181,43 mg.

1 seringă preumplută cu 5 ml conține gadoxetat disodic 907 mg,
1 seringă preumplută cu 7,5 ml conține gadoxetat disodic 1361 mg,
1 seringă preumplută cu 10 ml conține gadoxetat disodic 1814 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu 11,7 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Lichid limpede, incolor până la galben pal, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Primovist este indicat în detectarea leziunilor hepatice focale și furnizează informații despre natura leziunilor în examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) T₁-ponderată.

Primovist trebuie utilizat numai atunci când informațiile cu rol diagnostic sunt esențiale și nu sunt disponibile prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast, și atunci când este necesară imagistica cu fază întârziată.

Acest medicament trebuie folosit doar în scop diagnostic numai prin administrare intravenoasă.

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Primovist este o soluție apoasă gata constituită pentru a fi administrată nediluată prin injecție intravenoasă în bolus cu o viteză de administrare de 2 ml/sec. După injecția mediului de contrast, branula intravenoasă trebuie spălată utilizând o soluție salină 9 mg/ml (0,9%) sterilă.

Pentru informații detaliate despre imagistică vezi pct. 5.1.

Pentru instrucțiuni suplimentare vezi pct.6.6.

Doze

Trebuie utilizată cea mai scăzută doză care furnizează un contrast suficient în scop diagnostic. Doza trebuie calculată pe baza greutateii corporale a pacientului și trebuie să nu depășească doza recomandată per kilogram de greutate corporală detaliată la acest pct.

Doza recomandată de Primovist este:

Adulți

0,1 ml soluție injectabilă Primovist/kg greutate corporală.

Administrare repetată

Nu sunt disponibile date clinice despre administrarea repetată a Primovist.

Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Utilizarea Primovist trebuie evitată la pacienții cu disfuncție renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73 m²) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic, cu excepția cazului în care informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examen IRM fără agent de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea Primovist nu poate fi evitată, doza nu trebuie să depășească 0,025 mmol/kg greutate corporală. Nu trebuie să se utilizeze mai mult de o doză la o scanare. Din cauza lipsei de informații privind administrarea repetată, injecțiile cu Primovist nu trebuie repetate decât la un interval între injecții de cel puțin 7 zile.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Primovist la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

Persoane în vârstă (cu vârsta de 65 de ani și peste)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei. Este necesară prudență la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Regulile generale de siguranță pentru imagistica prin rezonanță magnetică trebuie să fie respectate, de exemplu eliminarea stimulatoarelor cardiace și implanturilor feromagnetice.

Procedurile de diagnostic care implică utilizarea substanțelor de contrast trebuie efectuate sub îndrumarea unui medic cu pregătire prealabilă și cunoaștere amănunțită a procedurii care trebuie efectuată.

După injectare, pacientul trebuie monitorizat timp de cel puțin 30 minute, deoarece experiența referitoare la utilizarea mediilor de contrast arată că majoritatea reacțiilor adverse apar în acest interval de timp.

Insuficiență renală

Înainte de administrarea Primovist, se recomandă screening-ul tuturor pacienților pentru depistarea disfuncției renale, prin analize de laborator.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociate cu utilizarea anumitor agenți de contrast cu conținut de gadoliniu la pacienții cu disfuncție renală severă acută sau cronică (RFG < 30 ml/min/1,73 m²). Pacienții supuși unui transplant hepatic sunt expuși unui risc deosebit, întrucât

incidența insuficienței renale acute este mare la acest grup. Întrucât există posibilitatea apariției FSN la utilizarea Primovist, aceasta trebuie evitată la pacienții cu disfuncție renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic, cu excepția cazului în care informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examenul RMN fără agent de contrast.

Hemodializa efectuată la scurt timp după administrarea Primovist poate fi utilă în eliminarea Primovist din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei în scopul prevenirii sau tratării FSN la pacienții care nu urmează deja tratament prin hemodializă.

Vârstnici

Întrucât clearance-ul renal al gadoxetatului poate fi afectat la persoanele vârstnice, este deosebit de important screeningul pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru depistarea disfuncției renale.

Pacienți cu boli cardiovasculare

Este necesară prudența când se administrează Primovist la pacienții cu probleme cardiovasculare severe deoarece, până în acest moment, sunt disponibile doar informații limitate.

Primovist nu trebuie utilizat la pacienții cu hipokaliemie necorectată.

Primovist trebuie utilizat cu precauție specială la pacienții

- cu sindrom QT lung congenital cunoscut sau antecedente în familie de sindrom QT lung congenital
- cu aritmii anterioare cunoscute când se administrează medicamente care prelungesc repolarizarea cardiacă
- care iau în prezent un medicament despre care se știe că prelungeste repolarizarea cardiacă, cum ar fi, un antiaritmice de clasa III (de exemplu: amiodarona, sotalol).

Primovist poate provoca prelungirea tranzitorie a intervalului QT în cazuri individuale (vezi pct 5.3).

Hipersensibilitate

Reacții de tip alergic, incluzând șoc anafilactic, sunt cunoscute ca având o frecvență rară după administrarea mediilor de contrast pe bază de gadoliniu în IRM. Majoritatea acestor reacții apar în jumătate de oră de la administrare mediului de contrast. Cu toate acestea, la fel ca în cazul altor medii de contrast din aceasta clasă, reacții întârziate pot să apară în cazuri rare după câteva ore până la câteva zile. Este necesară atât medicația pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate cât și pregătirea pentru instituirea măsurilor de urgență.

Riscul reacțiilor de hipersensibilitate este mai mare în cazul:

- reacțiilor anterioare la medii de contrast
- istoric de astm bronșic
- istoric de afecțiuni alergice.

La pacienții cu predispoziție alergică (în special cu un istoric al condițiilor menționate mai sus) decizia de a utiliza Primovist trebuie luată după evaluarea deosebit de atentă a raportului beneficiu/risc.

Reacțiile de hipersensibilitate pot fi mai intense la pacienții care iau beta-blocante, în special în prezența astmului bronșic. Trebuie avut în vedere că pacienții care iau beta-blocante pot fi rezistenți la tratamentul standard cu beta-agoniști al reacțiilor de hipersensibilitate.

Intoleranță locală

Administrarea intramusculară trebuie evitată deoarece poate determina reacții de intoleranță locală, inclusiv necroză focală (vezi pct. 5.3).

Acumularea în organism

După administrarea gadoxetat disodic, gadoliniu poate fi reținut la nivelul creierului și la nivelul altor țesuturi din organism (oase, ficat, rinichi, piele) și poate determina creșteri dependente de doză ale intensității semnalului ponderat T1 la nivelul creierului, în special la nivelul nucleului dentat, al globus pallidus și al talamusului. Nu se cunosc consecințele clinice. Avantajele posibile în materie de

diagnostic la utilizarea gadoxetat disodic la pacienții la care sunt necesare scanări repetate trebuie puse în balanță cu potențialul de depunere al gadoliniului la nivelul creierului și al altor țesuturi.

Excipienți

Acest medicament conține 11,7 mg sodiu per ml, echivalent cu 0,585% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult (4,1% (82 mg) pe baza cantității administrate unei persoane de 70 kg). Doza este 0,1 ml soluție injectabilă/kg greutate corporală.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece transportul gadodexatului la ficat poate fi mediat de OATP, nu poate fi exclus faptul că inhibitorii puternici ai OATP ar putea provoca interacțiuni medicamentoase reducând astfel efectul de contrast hepatic. Cu toate acestea, nu au fost prezentate date clinice care să susțină această teorie. Un studiu de interacțiune la subiecți sănătoși a demonstrat că administrarea concomitentă a eritromicinei nu a influențat eficacitatea și farmacocinetica Primovist. Nu au fost realizate studii ulterioare ale interacțiunii clinice cu alte medicamente.

Interferența determinată de concentrațiile plasmatiche crescute ale bilirubinei sau feritinei

Concentrațiile plasmatiche crescute ale bilirubinei sau feritinei pot reduce efectul de contrast hepatic al Primovist (vezi pct 5.1).

Interferența cu testele diagnostice

Metodele complexometrice (de exemplu, metoda de complexare a feritinei) utilizate pentru determinarea fierului plasmatic pot furniza valori false pe o perioadă de până la 24 ore după examinarea cu Primovist din cauza agentului de complexare liber caloxetat trisodic conținut în soluția mediului de contrast.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea gadoxetat la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate reproductivă la doze înalte repetate (vezi pct. 5.3). Primovist nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune utilizarea gadoxetat disodic.

Alăptarea

Agentii de contrast cu conținut de gadolinu se excretă în laptele uman, în cantități foarte reduse (vezi pct. 5.3). La dozele clinice, nu se anticipează efecte asupra sugarului, datorită cantității mici excretate în lapte și absorbției slabe la nivelul intestinului. Continuarea sau întreruperea alăptării pe o perioadă de 24 de ore după administrarea Primovist trebuie să se facă la decizia medicului și a mamei care alăptează.

Fertilitatea

Studiile la animale nu au indicat afectarea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Primovist nu are influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță general al Primovist este bazat pe informațiile primite de la mai mult de 1900 de pacienți din studii clinice și din supravegherea de după punerea pe piață.

Reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent ($\geq 0,5\%$) la pacienții la care s-a administrat Primovist sunt greața, cefaleea, senzația de căldură, creșterea tensiunii arteriale, dureri de spate și amețală.

Cea mai gravă reacție adversă la pacienții primind Primovist este șocul anafilactic.

Reacțiile de tip alergic întârziate (după ore sau câteva zile) au fost rareori observate.

Majoritatea reacțiilor adverse au fost tranzitorii și de intensitate ușoară până la moderată.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la Primovist sunt prezentate în tabelul de mai jos. Sunt clasificate conform Bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 12.1). Cel mai adecvat termen MedDRA este folosit pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele și condițiile înrudite cu aceasta.

Reacțiile adverse din studiile clinice sunt clasificate conform frecvenței acestora. Grupările după frecvență sunt definite conform următoarei convenții: frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$. Reacțiile adverse identificate doar în cursul supravegherii de după punerea pe piață și pentru care nu a putut fi estimată o frecvență, sunt enumerate în coloana „Cu frecvență necunoscută”.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 1: Reacții adverse raportate în studiile clinice sau în cursul supravegherii post-marketing la pacienții tratați cu Primovist

Aparate, sisteme și organe (MedDra)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate/anafilactice (de exemplu: șoc*, hipotensiune arterială, edem faringolaringian, urticarie, edem facial, rinită, conjunctivită, durere abdominală, hipoestezie, strănut, tuse, paliditate)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Vertij Amețeli Disgeuzie Parestezie Parosmie	Tremor Acatizie	Neliniște
Tulburări cardiace			Bloc de ramură Palpitații	Tahicardie
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială Înroșirea trecătoare a feței		
Tulburări		Tulburări		

respiratorii, toracice și mediastinale		respiratorii (Dispnee*, detresă respiratorie)		
Tulburări gastrointestinale	Greută	Vărsături Xerostomie	Disconfort bucal Hipersecreție salivară	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie Prurit**	Erupție cutanată maculo-papulară Transpirație excesivă	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Dureri în piept Reacții la nivelul locului de injectare (diferite reacții)*** Sensație de căldură Frisoare Oboseală Sensație de anormal	Disconfort Stare generală de rău	

* Au fost raportate cazurile care amenință viața și/sau letale. Aceste rapoarte au rezultat din experiența de după punerea pe piață.

** Prurit (prurit generalizat, prurit la nivelul ochilor)

*** Reacții la nivelul locului de injectare (diverse tipuri de reacții) cuprinzând următoarele: extravazare la locul de injectare, senzația de arsură la locul de injectare, senzația de rece la locul de injectare, iritație la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de injectare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În studiile clinice au fost raportate modificări ale valorilor în testele de laborator, cum ar fi creșteri ale fierului seric și ale bilirubinei serice, creșterea valorilor transaminazelor hepatice, scăderi ale hemoglobinei, creșteri ale amilazei, leucociturie, hiperglicemie, albumină urinară crescută, hiponatremie, fosfat anorganic crescut, scăderi ale proteinelor serice, leucocitoză, hipocalcemie, nivele crescute ale LDH. EKG au fost monitorizate regulat în studiile clinice și prelungirea tranzitorie a QT a fost observată la unii pacienți fără reacții adverse asociate.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) la alți agenți de contrast cu conținut de gadolinu (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj și niciun simptom nu a putut fi descris.

Dozele unice de Primovist atât de mari ca 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) greutate corporală au fost bine tolerate. În studiile clinice a fost testată, la un număr mic de pacienți, o doză de 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) care a determinat apariția mai frecventă a reacțiilor adverse, dar nu au fost evidențiate noi reacții adverse la acești pacienți.

În cazul supradozajului accidental masiv, pacientul trebuie urmărit cu atenție, inclusiv prin monitorizare cardiacă. În acest caz, este posibilă inducerea prelungirii QT (vezi pct 5.3).

Primovist poate fi îndepărtat prin hemodializă. Cu toate acestea, nu există dovezi că hemodializa este adecvată în scopul prevenirii fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast paramagnetice, codul ATC: V08CA10.

Mecanism de acțiune

Primovist este un agent de contrast paramagnetic pentru imagistică prin rezonanță magnetică.

Efectul de îmbunătățire a contrastului este mediat de gadoxetat (Gd EOB DTPA), un complex ionic constând în gadoliniu (III) și un ligand acid etoxibenzil-dietilenetriamin pentaacetic (EOB-DTPA). Când secvențe de scanare ponderată T1 sunt utilizate în imagistică prin rezonanță magnetică cu protoni, ionul de gadolinium indus scurtând timpul de relaxare spin-rețea a nucleelor atomice excitate duce la o creștere a intensității semnalului și, prin urmare, la o creștere a contrastului imaginii în unele țesuturi.

Efecte farmacodinamice

Gadoxetatul disodic duce la o scurtare clară a timpilor de relaxare chiar și la concentrații scăzute. La pH 7, o putere a câmpului magnetic de 0,47 T și 40°C relaxivitatea (r_1) – determinată din influența asupra timpului de relaxare spin-rețea (T_1) a protonilor din plasmă – este de aproximativ 8,18 l/(mmol·sec) și relaxivitatea (r_2) – determinată din influența asupra timpului de relaxare spin-rețea (T_2) – este de aproximativ 8,56 l/(mmol·sec). La 1,5 T și 37°C relaxivitățile respective în plasmă sunt plasmă $r_1 = 6,9$ l/(mmol·sec) și $r_2 = 8,7$ l/(mmol·sec). Relaxivitatea prezintă o ușoară dependență inversă asupra puterii câmpului magnetic.

EOB-DTPA (Acidul etoxibenzil-dietilenetriaminpentaacetic) formează un complex stabil cu ionul de gadoliniu paramagnetic cu stabilitate termodinamică extrem de mare ($\log K_{GdI} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA este un compus foarte solubil în apă, hidrofil, cu un coeficient de partiție între n-butanol și substanța tampon la pH 7,6 de aproximativ 0,011.

Datorită fracțiunii etoxibenzil lipofice, gadoxetatul disodic manifestă un mod bifazic de acțiune: în primul rând, se distribuie în spațiul extracelular după injectarea în bolus și ulterior este preluat selectiv de către hepatocite. Relaxivitatea r_1 în țesutul hepatic este de 16,6 l/(mmol·sec) (la 0,47T) rezultând o creștere a intensității semnalului țesutului hepatic. Ulterior gadoxetatul disodic este excretat prin bilă. Leziunile care nu prezintă deloc funcție hepatocitară sau prezintă funcție hepatocitară minimă (chisturi, metastaze, majoritatea carcinomului hepatocelular) nu vor acumula Primovist. Carcinomul hepatocelular bine diferențiat poate conține hepatocite funcționale și poate prezenta o imagine îmbunătățită a hepatocitelor. Prin urmare, sunt necesare informații clinice suplimentare pentru a susține un diagnostic corect.

Substanța nu manifestă vreo interacțiune inhibitorie semnificativă cu enzimele la concentrații relevante clinic.

Imagistică

Dupa injectarea *in bolus* a Primovist, imagistica dinamică în timpul fazelor arteriale, vena portă și a fazelor de echilibru utilizează modele diferite de îmbunătățire temporală a leziunilor hepatice diferite ca bază pentru caracterizarea radiologică a leziunii.

Îmbunătățirea parenchimului hepatic în faza hepatocitelor ajută la identificarea numărului, distribuției segmentare, vizualizării și delimitării leziunilor hepatice, îmbunătățind astfel detectarea leziunilor. Modelul de îmbunătățire/spălare diferentiațională a leziunilor hepatice contribuie la informațiile din faza dinamică.

Faza întârziată (hepatocite) poate fi investigată la 20 minute după injectare, cu o fereastră imagistică care durează cel puțin 120 minute. Rezultatele diagnosticului și eficacității tehnice din studiile clinice arată o îmbunătățire minimă la 20 de minute după injectare față de cele 10 minute după injectare.

Fereastră imagistică este redusă la 60 minute la pacienții care necesită hemodializa și la pacienții cu valori crescute de bilirubină (> 3 mg/dl).

Excreția hepatică a Primovist duce la îmbunătățirea structurilor biliare.

Proprietățile fizico-chimice ale Primovist soluție gata de utilizat sunt următoarele:

Osmolalitate la 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Vâscozitate la 37°C (mPa·s)	1,19
Densitatea la 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Copii și adolescenți

Un studiu observațional a fost efectuat la 52 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 18 ani). Pacienții au fost studiați referitor la utilizarea Primovist pentru îmbunătățirea imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) la nivelul ficatului în evaluarea leziunilor hepatice focale suspectate sau cunoscute. Informații diagnostice suplimentare au fost obținute când imaginile prin RM neîmbunătățite și cele îmbunătățite combinate au fost comparate cu imaginile prin RM neîmbunătățite singure. Au fost raportate reacții adverse grave, însă niciuna nu a fost evaluată de către investigator ca fiind legată de utilizarea Primovist. Din cauza naturii retrospective și a dimensiunii reduse a eșantionului din acest studiu, nu a putut fi obținută nicio concluzie definitivă cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului la această grupă de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

După administrarea intravenoasă profilul concentrației plasmatice a Gd-EOB-DTPA în funcție de timp este caracterizat de o scădere biexponențială.

Gd-EOB-DTPA se distribuie în spațiul extracelular (volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 0,21 l/kg).

Substanța se leagă în proporție foarte scăzută de proteinele plasmatice (sub 10 %).

Compusul difuzează prin bariera placentară doar într-o mică măsură.

Gadoxetat disodic este o substanță de contrast cu ligand liniar pe bază de gadoliniu (GdCA). Studiile au indicat că după expunerea la GdCA, gadoliniu este reținut în organism. Aceasta include retenția la nivelul creierului, precum și al altor țesuturi și organe. În cazul GdCA liniare, acest lucru poate provoca creșteri dependente de doză ale intensității semnalului ponderat T1 la nivelul creierului, în special la nivelul nucleului dentat, al globus pallidus și al talamusului. Intensitatea semnalului crește, iar datele non-clinice arată că din GdCA liniare se eliberează gadoliniu.

Metabolizare

Gadoxetatul disodic nu este metabolizat.

Eliminare

Gd-EOB-DTPA este eliminat în egală măsură pe cale renală și hepatobiliară.

Valoarea timpului de înjumătățire al Gd-EOB-DTPA a fost de aproximativ 1 oră. Farmacocinetica a fost lineară până la doza de 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg)

Un clearance-ul seric total (Cl_{tot}) de 250 ml/min a fost înregistrat. Clearance-ul renal (Cl_R) corespunde cu aproximativ 120 ml/min.

Caracteristici la grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste)

În conformitate cu schimbările fiziologice ale funcției renale legate de vârstă, clearance-ul plasmatic al gadoxetatului disodic a fost redus de la 210 ml/min la subiecții ne-vârstnici la 163 ml/min la subiecții vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste. Timpul de înjumătățire și expunerea sistemică au fost mai mari la vârstnici (2,3 h și respectiv, 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$) comparativ cu grupul de control (1,6 h și respectiv, 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$). Excreția renală a fost completă după 24 h la toți subiecții fără nicio diferență între subiecții vârstnici și cei sănătoși ne-vârstnici.

Insuficiența renală și/sau hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au fost observate o creștere ușoară către moderată a concentrației plasmatice, a timpului de înjumătățire și excreției urinare, cât și o scădere a excreției hepatobiliare comparativ cu subiecții sănătoși. Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe clinice relevante în îmbunătățirea semnalului hepatic. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, în special la pacienții cu niveluri ale bilirubinei serice anormal de mari ($> 3 \text{ mg/dl}$), ASC a fost crescută la 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ comparativ cu 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ la grupul de control. Timpul de înjumătățire a fost crescut la 2,6 h comparativ cu 1,8 h la grupul de control. Excreția hepatobiliară a scăzut substanțial la 5,7% din doza administrată și îmbunătățirea semnalului hepatic redusă la acești pacienți.

La pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, ASC a fost crescută de șase ori la aproximativ 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ și timpul de înjumătățire prelungit la aproximativ 20 h. Hemodializa a crescut clearance-ul gadoxetatului disodic (vezi pct. 4.4). Aproximativ 30 % din gadoxetatul disodic a fost îndepărtat într-o sesiune de dializă de 3 ore începând la 1 oră după injectare. Pe lângă clearance-ul prin hemodializă, o fracțiune semnificativă din doza de gadoxetat administrată este eliminată prin excreție biliară la acești pacienți cu o recuperare medie de 50% din materiile fecale în 4 zile (intervalul de la 24,6 la 74,0%, n=6 pacienți).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea acută și subcronică, genotoxicitatea și potențialul de sensibilizare la contact.

Siguranța cardiacă

La câinii conștienți monitorizați de la distanță s-a observat o mică și tranzitorie prelungire a QT la cea mai mare doză testată de 0,5 mmol/kg, care reprezintă de 20 de ori doza folosită la om. La concentrații crescute, Gd-EOB-DTPA a blocat canalul și a prelungit durata potențială de acțiune în mușchii papilari izolați la porcii de guineea. Aceasta indică posibilitatea ca Primovist să poată induce prelungirea QT în caz de supradozaj.

Nu s-au observat rezultate în studiile farmacologice privind siguranța în cazul altor sisteme de organe.

Toxicologia funcției de reproducere și alăptării

Într-un studiu cu privire la embriotoxicitatea la iepuri, s-a observat un număr crescut de pierderi post-nidare și rata crescută de avort după administrarea repetată a 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, reprezentând de 25,9 ori (bazat pe suprafața corporală) sau de 80 ori (bazat pe greutatea corporală) doza umană recomandată.

La șobolani care alăptează mai puțin de 0,5% din doza administrată intravenos (0,1 mmol/kg) de gadoxetat marcat radioactiv a fost excretată în laptele matern. Absorbția după administrarea orală a fost foarte mică la șobolani cu 0,4%.

Studii la animale tinere

Studiile de toxicitate cu doză unică și repetată la șobolani nou-născuți și tineri nu s-au diferențiat calitativ de cele observate la șobolani adulți, dar puii sunt mai sensibili.

Toleranța locală

Reacții de toleranță locală au fost observate după administrarea intramusculară a Gd-EOB-DTPA.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Caloxetat trisodic
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Trometamol
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani (seringă preumplută din sticlă)
3 ani (seringă preumplută din plastic)

Medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din sticlă: cu capacitate de 10 ml, alcătuită dintr-un corp din sticlă PhEur tip I incoloră siliconizată, piston cu dop din elastomer clorobutilic siliconizat, prevăzută cu un capac protector al vârfului din cauciuc elastomer clorobutilic, un adaptor polisulfonic Luer Lock și un capac de siguranță din polipropilenă.

Seringă preumplută din plastic: cu capacitatea de 10 ml, alcătuită dintr-un corp din plastic incolor polimer cicloolefinic, prevăzută cu un capac protector al vârfului din elastomer termoplastice, închisă cu un piston elastomer bromobutilic siliconizat.

Mărimile de ambalaj:

1, 5 și 10 x 5 ml (în seringă preumplută de 10 ml)
1, 5 și 10 x 7,5 ml (în seringă preumplută de 10 ml) (doar ambalaj din sticlă)
1, 5 și 10 x 10 ml (în seringă preumplută de 10 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Inspectare

Acest medicament este o soluție injectabilă limpede, incoloră sau de culoare galben pal. Aceasta trebuie inspectată vizual înainte de utilizare.

Primovist nu trebuie folosit în caz de modificări de culoare considerabile, prezență de depuneri sau seringă defectă.

Manipulare

Seringa preumplută trebuie scoasă din ambalaj și pregătită pentru injectare imediat înaintea efectuării examinării

Capacul protector trebuie înlăturat de pe seringă preumplută imediat înainte de folosire.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Eticheta de urmărire decolabilă de pe seringile preumplute trebuie lipită pe fișa pacientului, pentru a permite înregistrarea precisă a agentului de contrast pe bază de gadolinu utilizat. Doza trebuie de asemenea înregistrată. Dacă se utilizează fișă electronică a pacientului, numele medicamentului, seria și doza trebuie înregistrate în fișa pacientului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13707/2021/01 Cutie cu 1 seringă preumplută din sticlă a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/02 Cutie cu 5 seringi preumplute din sticlă a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/03 Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/04 Cutie cu 1 seringă preumplută din sticlă a câte 7,5 ml soluție injectabilă
13707/2021/05 Cutie cu 5 seringi preumplute din sticlă a câte 7,5 ml soluție injectabilă
13707/2021/06 Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă a câte 7,5 ml soluție injectabilă
13707/2021/07 Cutie cu 1 seringă preumplută din sticlă a câte 10 ml soluție injectabilă
13707/2021/08 Cutie cu 5 seringi preumplute din sticlă a câte 10 ml soluție injectabilă
13707/2021/09 Cutie cu 10 seringi preumplute din sticlă a câte 10 ml soluție injectabilă
13707/2021/10 Cutie cu 1 seringă preumplută din plastic a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/11 Cutie cu 5 seringi preumplute din plastic a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/12 Cutie cu 10 seringi preumplute din plastic a câte 5 ml soluție injectabilă
13707/2021/13 Cutie cu 1 seringă preumplută din plastic a câte 10 ml soluție injectabilă
13707/2021/14 Cutie cu 5 seringi preumplute din plastic a câte 10 ml soluție injectabilă
13707/2021/15 Cutie cu 10 seringi preumplute din plastic a câte 10 ml soluție injectabilă

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021