

Adultos

0,1 ml por kg de peso corporal de Primovist.

Uso repetido

No hay información clínica disponible sobre la utilización repetida de Primovist.

Información adicional en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Primovist debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver sección 4.4). Si el uso de Primovist no puede evitarse, la dosis no debe exceder 0,025 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Primovist no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Primovist en pacientes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales para los procedimientos de Resonancia Magnética, por ej. la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos. Los procedimientos diagnósticos que implican la utilización de medios de contraste deben realizarse bajo la supervisión de un médico con la formación y conocimientos necesarios del procedimiento a realizar. Después de la inyección se debe mantener al paciente en observación durante al menos 30 minutos, ya que la experiencia con los medios de contraste indica que la mayoría de las reacciones adversas se producen dentro de dicho periodo.

Pacientes con insuficiencia renal

Antes de la administración de Primovist, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1,73 m²). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con Primovist, éste debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de Primovist puede resultar útil para la eliminación corporal de Primovist. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

Pacientes de edad avanzada

Dado que la eliminación renal del gadoxetato puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar a los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

Pacientes con alteraciones cardíacas

Se debe tener precaución cuando se administre Primovist a pacientes con alteraciones cardíacas graves ya que hasta el momento la información disponible es limitada.

Primovist no debe ser utilizado en pacientes con una hipopotasemia no corregida.

Primovist debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes

- con un síndrome del QT largo congénito conocido o historia familiar de síndrome del QT largo congénito
- con arritmias previas conocidas tras la administración de fármacos que prolongan la repolarización cardíaca
- que en ese momento están tomando fármacos que prolongan la repolarización cardíaca, como los antiarrítmicos de clase III, (p.ej., amiodarona y sotalol).

Primovist puede causar una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes (ver sección 5.3).

Hipersensibilidad

Las reacciones de tipo alérgico, incluido el shock anafiláctico, son acontecimientos que raramente se producen después de la administración de medios de contraste para RM que contienen gadolinio. La mayoría de estas reacciones se producen en la primera media hora tras la administración del medio de contraste. Sin embargo, como sucede con otros medios de contraste de esta clase, en raras ocasiones se pueden producir reacciones retardadas tras horas o días. Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en los siguientes casos:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial
- antecedentes de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica (especialmente aquellos con historia previa de algunas de las condiciones mencionadas anteriormente) la decisión de utilizar Primovist debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más intensas en los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, especialmente en aquellos que padecen asma bronquial. Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con beta-bloqueantes pueden ser refractarios al tratamiento estándar de las reacciones de hipersensibilidad con beta-agonistas.

En caso de observarse reacciones de hipersensibilidad debe suspenderse de inmediato la administración del medio de contraste.

Intolerancia local

La administración intramuscular puede producir reacciones de intolerancia local, incluyendo necrosis focal y, por lo tanto, debe evitarse terminantemente (ver sección 5.3).

Excipientes

Este medicamento contiene 11,7 mg de sodio por ml, y la dosis es 0,1 ml/kg de peso corporal. Deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como el transporte del gadoxetato al hígado puede ser mediado por los transportadores OATP, no se puede excluir que los inhibidores potentes del OATP puedan causar interacciones medicamentosas reduciendo el efecto de contraste hepático. Sin embargo, no se han presentado estudios clínicos que avalen esta teoría.

Un estudio de interacciones llevado a cabo en sujetos sanos demostró que la co-administración de la eritromicina, no afectó a la eficacia y farmacocinética de Primovist. No se llevaron a cabo estudios adicionales de interacciones clínicas con otros medicamentos.

Interferencia a causa de las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina en los pacientes

Las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de Primovist (ver sección 5.1).

Interferencia con otras pruebas diagnósticas

La determinación de la concentración sérica de hierro por métodos complejométricos (p. ej. el método de formación de complejos de la ferrocina) puede provocar valores falsos hasta las 24 horas posteriores a la exploración realizada con Primovist, debido al agente formador de complejos libre contenido en la solución del medio de contraste.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo

No existen datos sobre la utilización del gadoxetato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida (ver sección 5.3). No debe utilizarse Primovist durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadoxetato.

- Lactancia

Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de Primovist quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia.

- Fertilidad

Los estudios realizados con animales no indican alteración de la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de Primovist está basado en datos de ensayos clínicos en más de 1.900 pacientes, y de seguimiento post-comercialización.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia ($\geq 0,5$ %) en pacientes recibiendo Primovist son náuseas, cefalea, sensación de calor, aumento de la presión arterial, lumbalgia y mareos.

El efecto adverso más serio en pacientes recibiendo Primovist es el shock anafiláctico.

En raras ocasiones se han observado reacciones alérgicas retardadas (tras horas o días).

La mayoría de las reacciones adversas fueron transitorias y de intensidad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con Primovist están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas de acuerdo con la Clasificación de Sistemas de Órganos (MedDRA versión 12.1). Para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados se utiliza el término MedDRA más apropiado.

Las reacciones adversas obtenidas de ensayos clínicos están clasificadas de acuerdo a sus frecuencias. Los grupos de frecuencias están definidos de acuerdo con el siguiente convenio: frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. Las reacciones adversas identificadas únicamente durante el seguimiento post-comercialización, y para las cuales no se ha podido estimar ninguna frecuencia, se listan bajo la frecuencia “no conocida”.

En cada uno de los grupos de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante el seguimiento post-comercialización en pacientes tratados con Primovist

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides (p. ej. shock*, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos, palidez)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Mareos Disgeusia Parestesia Parosmia	Temblor Acetabulosis	Agitación
Trastornos cardíacos			Bloqueo de rama Palpitaciones	Taquicardia
Trastornos vasculares		Aumento de la presión arterial Rubefacción		

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastornos respiratorios (Disnea*, Distrés respiratorio)		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos Sequedad de boca	Molestias en la boca Hipersecreción salivar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema Prurito**	Exantema máculo-papular Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos)*** Sensación de calor Escalofríos Fatiga Sensibilidad anormal	Incomodidad Malestar	

* Se han notificado casos fatales o que han puesto en peligro la vida. Estas notificaciones se obtuvieron a partir de experiencia post-comercialización.

**Prurito (prurito generalizado, prurito ocular).

***Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos) incluye los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, sensación de calor en el lugar de inyección, sensación de frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.

Descripción de algunas reacciones alérgicas

En los ensayos clínicos se ha informado de alteraciones en valores de laboratorio tales como aumento del hierro sérico, aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas hepáticas, disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa, leucocituria, hiperglucemia, aumento de la albúmina en orina, hiponatremia, aumento del fosfato inorgánico, disminución de las proteínas en suero, leucocitosis, hipopotasemia, y aumento de la LDH. Durante los ensayos clínicos se monitorizó el ECG de forma habitual, observándose una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes sin ningún acontecimiento adverso clínico asociado.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con otros medios de contraste de gadolinio (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

diferenciado puede contener hepatocitos funcionantes y puede presentar cierto realce del contraste en la fase de imagen hepatocítica. Por lo tanto, se requiere una información clínica adicional para avalar un diagnóstico correcto.

La sustancia no demuestra ninguna interacción inhibitoria significativa con enzimas a concentraciones clínicamente relevantes.

Adquisición de imágenes

Después de la inyección en bolo de Primovist, la obtención de imágenes dinámicas durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio se basa en el diferente patrón temporal de realce del contraste de las diferentes lesiones hepáticas como base para la caracterización radiológica de la lesión.

El realce del parénquima hepático durante la fase de los hepatocitos ayuda a identificar el número, la distribución segmentaria, la visualización y la delimitación de las lesiones hepáticas, lo cual mejora la detección de las lesiones. El patrón diferencial de realce/lavado del contraste de las lesiones hepáticas complementa la información que se obtiene durante la fase dinámica.

La fase tardía (fase hepatocítica) se puede evaluar a los 20 minutos después de la inyección con una ventana de imagen que persiste durante al menos 120 minutos. Los resultados de la eficacia técnica y diagnóstica que se obtuvieron en los ensayos clínicos muestran una mínima mejoría a los 20 minutos después de la inyección respecto a los resultados que se obtuvieron 10 minutos después de la inyección.

La ventana para la obtención de imágenes se reduce a 60 minutos en los pacientes que requieren hemodiálisis y en los pacientes con valores altos de bilirrubina (> 3 mg/dl).

La excreción hepática de Primovist produce un aumento del contraste de las estructuras biliares.

Las características físico-químicas de la solución lista para su uso de Primovist son las siguientes:

Osmolalidad a 37° C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viscosidad a 37° C (mPa·s)	1,19
Densidad a 37° C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Población pediátrica

Se realizó un estudio observacional en 52 pacientes pediátricos (de edad > 2 meses y < 18 años). Los pacientes fueron sometidos a una RM hepática con realce con Primovist para evaluar lesiones hepáticas focales conocidas o que se sospechen. Se obtuvo información adicional de diagnóstico cuando las imágenes combinadas de RM hepática con y sin realce se compararon con las imágenes de RM sin realce. Se notificaron acontecimientos adversos graves, sin embargo ninguno de ellos fue relacionado con Primovist por el investigador. Debido a la naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño de la muestra de este estudio, no se puede extraer ninguna conclusión definitiva respecto a la eficacia y la seguridad en esta población.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración y tiempo del Gd-EOB-DTPA se caracterizó por una disminución biexponencial.

El Gd-EOB-DTPA se distribuye en el espacio extracelular (volumen de distribución en situación de equilibrio es aproximadamente de 0,21 l/kg).

La sustancia sólo presenta una mínima unión a las proteínas (inferior al 10%).

El compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y se difunde a través la de barrera placentaria sólo en un grado mínimo.

Biotransformación

El gadoxetato de sodio no se metaboliza.

Eliminación

El Gd-EOB-DTPA se elimina en igual proporción por las vías renal y hepatobiliar. La semivida del Gd-EOB-DTPA fue aproximadamente de 1,0 hora. La farmacocinética fue lineal hasta la dosis de 0,4 ml/kg (100 micromoles/kg).

Se registró un aclaramiento sérico total (Cl_{tot}) de aproximadamente 250 ml/min, mientras que el aclaramiento renal (Cl_r) es aproximadamente de 120 ml/min.

Características en poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

De acuerdo con los cambios fisiológicos de la función renal con la edad, el aclaramiento plasmático de gadoxetato de sodio se redujo de 210 ml/min en sujetos jóvenes a 163 ml/min en sujetos de edad avanzada de 65 años o mayores. La vida media terminal y la exposición sistémica fueron más elevadas en los pacientes de edad avanzada (2,3 horas y 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, comparado a 1,6 horas y 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, respectivamente). La excreción renal fue completa después de 24 h en todos los sujetos sin diferencia entre sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada.

Insuficiencia renal y/o hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, se ha observado un aumento leve a moderado de la concentración plasmática, de la semivida y de la excreción urinaria, así como una disminución de la excreción hepatobiliar respecto de los sujetos con función hepática normal. Sin embargo, no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el realce de la señal hepática.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones séricas de bilirrubina anormalmente elevadas ($> 3 \text{ mg/dl}$), el AUC fue incrementado a 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ en comparación con 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ en el grupo control. La vida media de eliminación aumentó a 2,6 h en comparación con 1,8 h en el grupo control. La excreción hepatobiliar disminuyó sustancialmente a 5,7 % de la dosis administrada y el realce de la señal en el hígado se encuentra reducido en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal terminal el área bajo la curva (AUC) se eleva 6 veces, aproximadamente a 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, y la vida media terminal se prolonga aproximadamente a 20 h. La hemodiálisis aumentó el aclaramiento del gadoxetato de sodio (ver sección 4.4). En una sesión normal de diálisis de aproximadamente 3 horas de duración, cerca del 30 % del gadoxetato de sodio se eliminó mediante la hemodiálisis empezando 1 hora después de la inyección. Además del aclaramiento por hemodiálisis, una fracción significativa de la dosis administrada de gadoxetato se excretó vía biliar en estos pacientes como lo muestra una recuperación media del 50% en las heces en los 4 días (media 24,6 a 74,0%, n=6 pacientes).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos sobre seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad aguda y subcrónica, genotoxicidad y potencial de sensibilidad por contacto.

Seguridad cardiaca

En perros conscientes telemetrados se observó una prolongación pequeña y transitoria del intervalo QT a la dosis más alta estudiada de 0,5 mmol/kg, la cual equivale a 20 veces la dosis a administrar en el ser humano. A concentraciones altas, el Gd-EOB-DTPA bloquea los canales HERG y prolonga la duración del potencial de acción en los músculos papilares aislados de cobayas. Esto indica la posibilidad de que Primovist pueda inducir una prolongación del intervalo QT en caso de sobredosis.

No se han observado hallazgos en otros sistemas corporales en estudios de seguridad farmacológica.

Toxicidad para la reproducción y lactancia

En un estudio de embriotoxicidad realizado con conejos, se observó un aumento del número de pérdidas post-implantación y un aumento de la tasa de abortos después de la administración repetida de 2,0 mmol/kg de Gd-EOB-DTPA, que representa 25,9 veces (en base al área de superficie corporal) o una dosis aproximadamente 80 veces mayor (en base al peso corporal) que la dosis recomendada en humanos. En ratas lactantes, menos del 0,5 % de la dosis administrada intravenosamente (0,1 mmol/kg) de gadoxetato marcado radioactivamente fue excretado en la leche materna. La absorción después de la administración oral en ratas fue muy baja, del 0,4 %.

Tolerancia local

Sólo se observaron reacciones de intolerancia local tras la administración intramuscular de Gd-EOB-DTPA.

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Caloxetato trisódico
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Trometamol
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

5 años.

Este medicamento debe ser usado inmediatamente tras su apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere precauciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringas precargadas de 10 ml compuestas por un cilindro de vidrio siliconizado incoloro tipo I de la Ph. Eur., un tapón del émbolo de elastómero de clorobutilo siliconizado, una tapa del extremo (capuchón) de goma de elastómero de clorobutilo, un adaptador *Luer Lock* de polisulfona y un tapón de seguridad de polipropileno.

Presentaciones:

1, 5 y 10 jeringas conteniendo 5 ml de solución (en jeringa precargada de 10 ml)
1, 5 y 10 jeringas conteniendo 7,5 ml de solución (en jeringa precargada de 10 ml)
1, 5 y 10 jeringas conteniendo 10 ml de solución (en jeringa precargada de 10 ml)

No se comercializan todas las presentaciones.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Inspección

Este medicamento se suministra como una solución clara, incolora o de color amarillo pálido. Debe ser inspeccionada visualmente antes de ser utilizada.

Primovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

Manipulación

La jeringa precargada debe extraerse del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la exploración.

Se debería separarla tapa del extremo (capuchón) de la jeringa precargada inmediatamente antes del uso.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La etiqueta separable de la jeringa precargada debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. En el caso que se utilicen registros electrónicos de pacientes, deben introducirse en los mismos el nombre del producto, el número de lote y la dosis administrada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.648

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 03/Marzo/2005

Fecha de la última renovación: 26/Marzo/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2015