

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Primovist 0,25 mmol/ml, solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 0,25 mmol gadoxetato dissódico (Gd-EOB-DTPA dissódico), equivalente a 181,43 mg de gadoxetato dissódico.

1 frasco para injetáveis com 5,0 ml contém 907 mg de gadoxetato dissódico,

1 frasco para injetáveis com 7,5 ml contém 1361 mg de gadoxetato dissódico,

1 frasco para injetáveis com 10,0 ml contém 1814 mg de gadoxetato dissódico.

Excipientes com efeito conhecido: 11,7 mg de sódio/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Líquido límpido, incolor a amarelo-claro, isento de partículas visíveis.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Primovist é indicado para a deteção de lesões hepáticas focais e fornece informação sobre o carácter das lesões na imagiologia por ressonância magnética (IRM) ponderada em T1 .

Primovist deve ser utilizado apenas quando for essencial ter informação de diagnóstico, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada e quando for necessária imagiologia de fase retardada.

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico para administração intravenosa.

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

A solução aquosa de Primovist está pronta a utilizar e deverá ser administrada não diluída, sob a forma de bólus intravenoso, a um fluxo de cerca de 2 ml/seg. Após a injeção do agente de contraste, a cânula/linha intravenosa deverá ser lavada com uma solução salina a 9 mg/ml (0,9%) estéril.

Para informação pormenorizada relativa a ressonância magnética, consultar a secção 5.1.

Para instruções adicionais ver secção 6.6.

Posologia

Deve utilizar-se a dose mais baixa capaz de proporcionar uma intensificação suficiente para fins de diagnóstico. A dose deve ser calculada com base no peso corporal do doente e não deve exceder a dose recomendada por quilograma de peso corporal detalhada nesta secção.

RESTRICTED

A dose recomendada de Primovist é:

Adultos

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

Uso repetido

Não existe informação clínica disponível sobre o uso repetido de Primovist.

Informação adicional em populações especiais

Função renal comprometida

O uso de Primovist deve ser evitado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min./1,73m²) e em doentes em período peri-operatório de transplante hepático, exceto se a informação de diagnóstico considerada essencial não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste (ver secção 4.4). Caso não seja possível evitar o uso de Primovist, a dose não deve exceder 0,025 mmol/kg de peso corporal. Não deve ser utilizado mais do que uma dose durante um exame. Devido à inexistência de informação acerca da administração repetida de Primovist, as injeções não devem ser repetidas, exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

Doentes com compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Primovist não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos. Os dados atualmente disponíveis estão descritos na secção 5.1.

População idosa (idade igual ou superior a 65 anos)

Não se considera necessário qualquer ajuste de dose. Devem ser tomadas precauções nos doentes idosos (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Têm de ser respeitadas as precauções habituais de segurança para a realização de ressonâncias magnéticas, por exemplo, exclusão de pacemakers cardíacos e implantes ferromagnéticos. Os procedimentos de diagnóstico que envolvem a utilização de agentes de contraste devem ser feitos sob a supervisão de um clínico previamente treinado e com um completo conhecimento do procedimento.

Após a injeção, o doente deve ser mantido sob observação durante pelo menos 30 minutos, dado que a experiência com agentes de contraste demonstra que a maior parte dos efeitos indesejáveis ocorre durante esse período de tempo.

Função renal comprometida

Antes da administração de Primovist, é recomendado que todos os doentes sejam submetidos a um despiste da disfunção renal mediante a realização de testes laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com compromisso renal grave agudo ou

crónico (TFG < 30 ml/min/1,73m²). Os doentes submetidos a um transplante hepático estão numa situação de risco particular já que, neste grupo, a incidência de insuficiência renal aguda é alta. Dada a possibilidade de ocorrência de FSN com Primovist, este medicamento deve ser evitado em doentes com compromisso renal grave e nos doentes em período peri-operatório de transplante hepático, exceto se a informação de diagnóstico considerada essencial não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste.

A realização de hemodiálise pouco tempo após a administração de Primovist poderá ser útil para eliminar Primovist do organismo. Contudo, não existem evidências que suportem o início de hemodiálise para a prevenção ou tratamento da FSN em doentes que ainda não fazem hemodiálise.

Idosos

Na medida em que a depuração renal de gadoxetato pode estar comprometida nos idosos, torna-se particularmente importante proceder ao despiste da disfunção renal, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Doentes com doença cardiovascular

É necessária precaução quando Primovist é administrado a doentes com graves problemas cardiovasculares, uma vez que apenas existem dados limitados até à data.

O Primovist não deverá ser utilizado em doentes com hipocaliemia não corrigida.

O Primovist deve ser utilizado com especial precaução nos doentes

- com síndrome congénita de intervalo QT prolongado conhecida ou história familiar de síndrome congénita de intervalo QT prolongado

- com antecedentes de arritmias conhecidas após administração de fármacos que prolongam a repolarização cardíaca

- que estejam a tomar um fármaco do qual se saiba que prolonga a repolarização cardíaca, como por exemplo, antiarrítmico de classe III (ex.: amiodarona, sotalol).

O Primovist pode causar prolongamento transitório do intervalo QT em doentes individuais (ver secção 5.3).

Hipersensibilidade

Reações de tipo alérgico, incluindo choque, são acontecimentos raros conhecidos após a administração de agentes de contraste de RM à base de gadolínio. A maior parte destas reações ocorre no período de meia hora após a administração do agente de contraste. No entanto, tal como acontece com outros agentes de contraste desta classe, em casos raros podem ocorrer reações tardias após horas ou dias. É necessária medicação para o tratamento de reações de hipersensibilidade, bem como a preparação para a instituição de medidas de emergência.

O risco de ocorrência de reações de hipersensibilidade é maior em caso de:

- reação anterior a agente de contraste
- história de asma brônquica
- história de perturbações alérgicas.

Em doentes com disposição alérgica (especialmente com antecedentes de situações acima mencionadas), a decisão de utilizar Primovist tem de ser realizada após uma avaliação especialmente cuidadosa da razão risco-benefício.

As reações de hipersensibilidade podem ser mais intensas em doentes submetidos a beta-bloqueadores, principalmente na presença de asma brônquica. Deve considerar-se que os doentes submetidos a beta-bloqueadores podem ser refratários ao tratamento convencional de reações de hipersensibilidade com beta-agonistas.

Caso surjam reações de hipersensibilidade, a injeção do agente de contraste tem de ser imediatamente interrompida.

Intolerância local

A administração intramuscular pode provocar reações de intolerância local, incluindo necrose focal, devendo portanto ser rigorosamente evitada (ver secção 5.3).

Acumulação no corpo

Após a administração de gadoxetato dissódico, o gadolínio pode ficar retido no cérebro e noutros tecidos do corpo (ossos, fígado, rins, pele) e pode causar aumentos da intensidade do sinal com ponderação em T1, dependentes da dose, no cérebro, em particular no núcleo dentado, globo pálido e tálamo. As consequências clínicas são desconhecidas. As vantagens de diagnóstico possíveis com a utilização de gadoxetato dissódico em doentes que irão necessitar de exames repetidos deve ser ponderada em relação ao potencial de deposição de gadolínio no cérebro e noutros tecidos.

Excipientes

Este medicamento contém 11,7 mg de sódio por ml e a dose é de 0,1 mg/Kg de peso corporal. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uma vez que o transporte de gadoxetato para o fígado pode ser mediado por transportadores OATP, não pode ser excluído que potentes inibidores OATP possam causar interações com outros medicamentos, reduzindo o efeito do contraste hepático. Contudo, não foram apresentados dados clínicos que suportem esta teoria.

Um estudo de interação em indivíduos saudáveis demonstrou que a coadministração de eritromicina não influenciou a eficácia e a farmacocinética do Primovist. Não foram realizados outros estudos adicionais de interação clínica com outros medicamentos.

Interferência provocada por níveis elevados de bilirrubina ou ferritina nos doentes
Níveis elevados de bilirrubina ou ferritina podem reduzir o efeito de contraste hepático do Primovist (ver secção 5.1).

Interferência com testes de diagnóstico

A determinação dos níveis séricos de ferro usando métodos complexométricos (por exemplo, método de complexação com Ferrocine) pode resultar em valores falsos até 24 horas após o exame com Primovist, devido ao agente complexante livre presente na solução do agente de contraste.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados decorrentes da utilização de gadoxetato em mulheres grávidas. Os estudos com animais mostraram toxicidade reprodutiva com doses elevadas repetidas (ver secção 5.3). Primovist não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija o uso de gadoxetato.

Amamentação

Os agentes de contraste contendo gadolínio são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas (ver secção 5.3). Em doses clínicas, não se preveem efeitos no lactente devido à pequena quantidade excretada no leite e à sua má absorção intestinal. A decisão de continuar ou suspender o aleitamento por um período de 24 horas após a administração de Primovist deve ficar ao critério do médico e da mãe a amamentar.

Fertilidade

Estudos em animais não indicaram diminuição da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança global do Primovist é baseado em dados em mais de 1900 doentes em ensaios clínicos, e da vigilância pós-comercialização.

As reações adversas observadas com maior frequência ($\geq 0,5\%$) em doentes aos quais foi administrado Primovist são náuseas, cefaleias, sensação de calor, aumento da tensão arterial, dorsalgia e tonturas.

A reação adversa mais grave em doentes aos quais foi administrado Primovist é choque anafilactóide.

As reações alérgicas tardias (horas mais tarde até vários dias) foram raramente observadas.

A maioria dos efeitos indesejáveis foram transitórios e de intensidade ligeira a moderada.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas observadas com o Primovist são apresentadas na tabela abaixo. Elas são classificadas por Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA versão 12.1). O termo MedDRA mais adequado é utilizado para descrever uma determinada reação ou os seus sinónimos ou situações relacionadas.

As reações adversas de ensaios clínicos são classificadas de acordo com as suas frequências. O agrupamento de frequências está definido de acordo com a seguinte convenção: frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$, $1/1000$. As reações adversas identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização e para as quais a frequência não pôde ser calculada são listadas com “desconhecidas”.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada agrupamento de frequência.

Quadro 1: Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em doentes tratados com Primovist

Classes de Sistemas de Órgãos (MedDra)	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecidas
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilidade /reações anafilactóides (ex.:choque*, hipotensão, edema faringolaríngeo, urticária, edema da face, rinite, conjuntivite, dor abdominal, hipoestesia,

				espirros, tosse, palidez)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Vertigens Tonturas Disgeusia Parestesia Parosmia	Tremores Acatisia	Agitação psicomotora
Cardiopatias			Bloqueio do ramo Palpitações	Taquicardia
Vasculopatias		Aumento da tensão arterial Rubor		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Perturbações respiratórias (dispneia*, dificuldade respiratória)		
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vômitos Boca seca	Desconforto oral Hipersecreção salivar	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Rash (erupção cutânea) Prurido**	Rash maculopapuloso Hiperhidrose	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dorsalgia		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Dor no peito Reação no local da injeção (vários tipos)*** Sensação de calor Arrepios Fadiga Sensação de anormalidade	Desconforto Mal-estar geral	

* Foram notificados casos de risco de vida e/ou fatais. Estas notificações têm origem na experiência pós-comercialização.

** Prurido (prurido generalizado, prurido ocular)

*** Reações no local da injeção (vários tipos) compreendem os seguintes termos: extravasação no local de injeção, queimadura no local de injeção, frio no local de injeção, irritação no local de injeção, dor no local de injeção

Descrição das reações adversas selecionadas

Alterações laboratoriais, tais como níveis séricos elevados de ferro, níveis elevados de bilirrubina, aumento dos níveis de transaminases hepáticas, diminuição dos níveis de hemoglobina, aumento dos níveis de amilase, leucocitúria, hiperglicemia, níveis elevados de albumina na urina, hiponatremia, níveis elevados de fosfato inorgânico, diminuição dos níveis séricos de proteínas, leucocitose, hipocaliemia e níveis elevados de LDH foram notificados em

RESTRICTED

ensaios clínicos. Os ECGs foram monitorizados regularmente durante os estudos clínicos, tendo-se observado um prolongamento transitório do intervalo QT em alguns doentes, sem quaisquer eventos clínicos adversos associados.

Foram comunicados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) com outros agentes de contraste contendo gadolínio (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Não foram notificados casos de sobredosagem e não puderam ser caracterizados quaisquer sintomas.

Doses únicas de Primovist tão elevadas como 0,4 ml/Kg (0,1 mmol/Kg) de peso corporal foram bem toleradas.

Num número limitado de doentes, foi testada uma dose de 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) de peso corporal em ensaios clínicos. Nestes doentes, foi registada uma maior frequência de ocorrência de acontecimentos adversos, mas nenhuns efeitos indesejáveis novos.

Em caso de sobredosagem excessiva e inadvertida, o doente deve ser cuidadosamente observado, incluindo monitorização cardíaca. Neste caso, é possível a indução de prolongamento do intervalo QT (ver secção 5.3).

O Primovist pode ser removido por hemodiálise. Contudo, não existem evidências de que a hemodiálise seja adequada para a prevenção da fibrose sistémica nefrogénica (FSN).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.2 – Meios de diagnóstico. Meios de contraste para imagem por ressonância magnética Código ATC: V08 C A10

Mecanismo de ação

O Primovist é um agente de contraste paramagnético para a realização de imagiologia por ressonância magnética.

O efeito potenciador do contraste é mediado pelo gadoxetato (Gd-EOB-DTPA), um complexo iónico constituído de gadolínio (III) e de um ligando ácido pentacético etoxibenzil-dietilenotriamina (EOB-DTPA).

Quando as sequências de imagiologia ponderada em T1 são utilizadas em imagiologia por ressonância magnética, o encurtamento do tempo de relaxamento spin-lattice do núcleo atómico

excitado induzido pelo íon de gadolínio conduz a um aumento na intensidade do sinal, e, portanto, a um aumento no contraste da imagem de alguns tecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

O gadoxetato dissódico origina um distinto encurtamento dos tempos de relaxação mesmo em baixas concentrações. A pH 7, a força do campo magnético de 0,47 T e 40°C, o relaxamento (r_1) –determinado a partir da influência sobre o tempo de relaxamento spin-lattice (T_1) dos prótons no plasma é cerca de 8,18 l/mmol/seg. e o relaxamento (r_2) – determinado a partir da influência sobre o tempo de relaxamento spin-spin (T_2) é cerca de 8,56l/mmol/seg. A 1,5 T e a 37°C os respetivos relaxamentos no plasma são $r_1 = 6,9$ l/mmol/seg. e $r_2 = 8,7$ l/mmol/seg.. O relaxamento apresenta uma ligeira dependência inversa da força do campo magnético.

O EOB-DTPA forma um complexo estável com o íon paramagnético de gadolínio, com uma estabilidade termodinâmica extremamente elevada ($\log KG_{dl} = 23,46$). O Gd-EOB-DTPA é um composto hidrofílico altamente hidrossolúvel, com um coeficiente de partição entre o n-butanol e o tampão a um pH de 7,6 de cerca de 0,011. Devido ao seu grupo etoxibenzilo lipofílico, o gadoxetato dissódico exibe um modo de ação bifásico: primeiro, a distribuição no espaço extracelular após a administração por bólus e subsequentemente captura seletiva pelos hepatócitos.

O relaxamento r_1 no tecido hepático é de 16,6 l/mmol/seg. (a 0,47T) resultando num aumento da intensidade do sinal no tecido hepático. Subsequentemente, o gadoxetato dissódico é excretado na bília.

As lesões com nenhuma ou com função hepatocitária mínima (quistos, metástases, a maioria dos carcinomas hepatocelulares) não irão acumular Primovist. O carcinoma hepatocelular bem diferenciado pode conter hepatócitos funcionais e pode revelar alguma melhoria na fase de imagiologia hepatocitária. Assim, é necessária informação clínica adicional para apoiar um diagnóstico correto.

As substâncias não apresentam qualquer interação inibitória significativa com as enzimas em concentrações clinicamente significativas.

Imagiologia

Após injeção bólus de Primovist, a imagiologia dinâmica durante as fases arterial, portovenosa e de equilíbrio utiliza o padrão diferente de diferenciação temporal das diferentes lesões hepáticas como base para a caracterização radiológica das lesões.

A diferenciação do parênquima hepático durante a fase hepatocitária ajuda à identificação do número, da distribuição segmentária, visualização e delineação das lesões hepáticas, melhorando assim a deteção de lesões. O padrão diferencial de diferenciação/washout das lesões hepáticas contribui para a informação da fase dinâmica.

A fase tardia (hepatocitária) pode ser investigada aos 20 minutos após a injeção, com uma janela imagiológica com duração de pelo menos 120 minutos. Os resultados de eficácia de diagnóstico e técnicos dos estudos clínicos revelam uma melhoria mínima 20 minutos após a injeção, em comparação com os resultados observados aos 10 minutos após a injeção.

A janela imagiológica é reduzida para 60 minutos em doentes que requeiram hemodiálise e em doentes com valores elevados de bilirrubina (> 3 mg/dl).

A excreção hepática do Primovist resulta numa diferenciação das estruturas biliares.

As características físico-químicas da solução de Primovist pronta a utilizar são as seguintes:

Osmolalidade a 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viscosidade a 37 °C (mPa·s)	1,19

Densidade a 37 °C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

População pediátrica

Foi realizado um estudo observacional em 52 doentes pediátricos (idade > 2 meses e < 18 anos). Os doentes foram referenciados para intensificação de contraste por IRM do fígado para avaliar lesões hepáticas focais suspeitas ou conhecidas. Foi obtida informação adicional de diagnóstico quando foram combinadas imagens do fígado com e sem intensificação de contraste por RM quando comparadas com imagens isoladas sem intensificação de contraste por RM. Foram notificados acontecimentos adversos graves, contudo nenhum deles foi avaliado pelo investigador como estando associado ao Primovist. Devido à natureza retrospectiva e ao pequeno tamanho da amostra deste estudo, não se pode tirar nenhuma conclusão definitiva relativa à eficácia e segurança nesta população.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Após a administração intravenosa, o perfil do tempo de concentração do Gd-EOB-DTPA foi caracterizado por um declínio bi-exponencial.

O Gd-EOB-DTPA distribui-se no espaço extracelular (volume de distribuição em estado estacionário cerca de 0,21 l/kg).

A substância provoca apenas uma ligeira ligação proteica (inferior a 10%).

O composto difunde-se através da membrana placentária a um nível reduzido.

Gadoxetato dissódico é um GdCA (meio de contraste com gadolínio) linear. Os estudos mostraram que após a exposição aos GdCAs, há retenção de gadolínio no corpo. Isto inclui retenção no cérebro e noutros tecidos e órgãos. Com os GdCAs lineares, isto pode causar aumentos da intensidade do sinal com ponderação em T1, dependentes da dose, no cérebro, em particular no núcleo dentado, globo pálido e tálamo. Os aumentos da intensidade do sinal e dados não clínicos mostram que o gadolínio é libertado de GdCAs lineares.

Biotransformação

Gadoxetato dissódico não é metabolizado.

Eliminação

O Gd-EOB-DTPA é igualmente eliminado através das vias renal e hepatobiliar. A semivida do Gd-EOB-DTPA foi de aproximadamente 1,0 hora. A farmacocinética foi dose-dependente até uma dose de 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

Foi registada uma depuração sérica total (Cl_{tot}) de cerca de 250 ml/min, enquanto que a depuração renal (Cl_r) corresponde a cerca de 120 ml/min.

Características em populações especiais de doentes

População idosa (com idade igual ou superior a 65 anos)

De acordo com as alterações fisiológicas na função renal com a idade, a depuração plasmática do gadoxetato dissódico reduziu de 210 ml/min. nos indivíduos não idosos e para 163 ml/min. nos indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos. A semivida terminal e a exposição sistémica foram superiores nos idosos (2,3 horas e 197 µmol*h/l comparativamente a 1,6 horas e 153 µmol*h/l., respetivamente). A excreção renal ficou completa após 24 horas em todos os indivíduos sem qualquer diferença entre os indivíduos idosos e os indivíduos não idosos saudáveis.

Compromisso renal e/ou compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, é observado um aumento ligeiro a moderado na concentração plasmática, na semivida e na excreção urinária, bem como uma diminuição na excreção hepatobiliar em comparação com doentes com função hepática normal. No entanto, não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na diferenciação do sinal hepático.

Em doentes com compromisso hepático grave, principalmente em doentes com níveis séricos de bilirrubina invulgarmente elevados (> 3 mg/dl), a AUC aumentou para 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$. comparativamente a 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$. no grupo controlo. A semivida de eliminação aumentou para 2,6 horas comparativamente a 1,8 horas no grupo controlo. A excreção hepatobiliar diminuiu substancialmente para 5,7% da dose administrada tendo a diferenciação do sinal hepático diminuído nestes doentes.

Nos doentes com insuficiência renal no estado terminal, a AUC aumentou 6 vezes para cerca de 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ e a semivida terminal prolongou-se para cerca de 20 horas. A hemodiálise aumentou a depuração de gadoxetato dissódico (ver secção 4.4). Numa sessão média de diálise com duração de cerca de 3 horas, cerca de 30% da dose de gadoxetato dissódico foi eliminada através da hemodiálise, iniciando-se 1 hora após a administração da injeção. Para além da depuração por hemodiálise, uma fração significativa da dose de gadoxetato dissódico administrada é excretada por via biliar nestes doentes tal como demonstrado pela recuperação média de cerca de 50% em fezes no período de 4 dias (variando de 24,6 a 74,0%, n= 6 doentes).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam qualquer perigo especial para os humanos, tendo por base estudos convencionais de toxicidade aguda, toxicidade subcrónica, genotoxicidade e potencial de sensibilização por contacto.

Segurança cardíaca

Utilizando um método telemétrico em cães conscientes, foi observado um pequeno e passageiro prolongamento do intervalo QT à dose mais alta testada de 0,5 mmol/Kg, que representa 20 vezes a dose utilizada em humanos. Em concentrações elevadas, o Gd-EOB-DTPA bloqueou o canal HERG e prolongou a duração da ação potencial nos músculos papilares isolados de porquinho-da-índia. Isto indica a possibilidade de Primovist poder induzir um prolongamento do intervalo QT em sobredosagem.

Não foram observados efeitos nos estudos de farmacologia de segurança nos outros órgãos.

Toxicidade de reprodução e lactação

Num estudo de embriotoxicidade em coelhos, foi observado um número mais elevado de perdas pós implante e uma taxa mais elevada de abortos após a administração repetida de 2,0 mmol/kg de Gd-EOB-DTPA, representando 25,9 vezes (com base na área de superfície corporal) ou aproximadamente 80 vezes (com base no peso corporal) a dose recomendada para humanos. Nos ratos em lactação, menos de 0,5% da dose administrada por via intravenosa (0,1 mmol/kg) do gadoxetato marcado radioactivamente, foi excretada no leite materno. A absorção após a administração oral foi muito baixa nos ratos com 0,4%.

Tolerância local

Só foram observadas reações locais de intolerância após a administração intramuscular de Gd-EOB-DTPA.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Caloxetato trissódico
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Trometamol
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

5 anos.
O medicamento deve ser usado imediatamente depois de aberto.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro tipo I da PhEur de 6 e 10 ml, incolores, com tampa de elastómero de clorobutilo e cobertura de alumínio.

Tamanho das embalagens:

1, 5 e 10 x 5 ml (em frasco para injetável de vidro de 6 ml)
1, 5 e 10 x 7,5 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml)
1, 5 e 10 x 10 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml)
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Inspeção

O Primovist é uma solução límpida, incolor a amarelo-claro. Deve ser inspecionado visualmente antes da utilização.

Primovist não deve ser utilizado em caso de descoloração forte, presença de partículas ou embalagem com defeito.

Manipulação

O Primovist é uma solução pronta a usar para uso único. Os frascos para injetáveis que contêm agente de contraste não se destinam à recolha de doses múltiplas.

A tampa de borracha nunca deve ser perfurada mais de uma vez.

O Primovist só deve ser colocado na seringa imediatamente antes de ser utilizado.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo as exigências locais.

O rótulo destacável dos frascos para injetáveis deve ser afixado na ficha do doente para permitir um registo exato do agente de contraste contendo gadolínio utilizado. A dose administrada também deve ser registada. Se são utilizadas fichas eletrónicas do doente, o nome do medicamento, o número de lote e a dose devem ser adicionados à ficha do doente.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer Portugal, Lda
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1 x 5 ml (em frasco para injetável de vidro de 6 ml) - 5321385
5 x 5 ml (em frasco para injetável de vidro de 6 ml) - 5321484
10 x 5 ml (em frasco para injetável de vidro de 6 ml) - 5321583
1 x 7,5 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5321682
5 x 7,5 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5321781
10 x 7,5 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5321880
1 x 10 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5321989
5 x 10 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5322086
10 x 10 ml (em frasco para injetável de vidro de 10 ml) - 5322185

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 02 de fevereiro de 2005
Data da última renovação: 15 de novembro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

10/2022

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Primovist 0,25 mmol/ml, solução injetável

Gadoxetato dissódico

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.

Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico que lhe administra o Primovist (radiologista) ou com os colaboradores do hospital/centro de ressonância magnética.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou radiologista. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Primovist e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Primovist
3. Como utilizar Primovist
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Primovist
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Primovist e para que é utilizado

Primovist é um agente de contraste para imagiologia por ressonância magnética (IRM) do fígado. É utilizado para ajudar a detetar e diagnosticar alterações que podem ser encontradas no fígado. Os sinais anómalos no fígado podem ser melhor avaliados (quanto a número, tamanho e distribuição). O Primovist pode também ajudar o médico a determinar a natureza das anomalias, aumentando desta forma a confiança no diagnóstico. É fornecido na forma de solução para injeção intravenosa. Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

A IRM é uma forma de visualização médica de diagnóstico, que dá origem a imagens após deteção de moléculas de água em tecidos normais e anormais. Tal é conseguido por um sistema complexo de ímans e ondas de rádio.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Primovist

Não utilize PRIMOVIST

- se tem alergia ao gadoxetato dissódico ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Primovist se tem ou teve alergia (ex.: febre dos fenos, urticária) ou asma
teve uma reação anterior a agentes de contraste
tem uma função renal fraca

A utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com estas alterações foi associado a uma doença denominada Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN). A FSN é uma

doença que provoca o espessamento da pele e dos tecidos conjuntivos. A FSN pode resultar em imobilidade debilitante das articulações, fraqueza muscular ou compromisso da função de órgãos internos, o que pode potencialmente colocar a vida em risco.

tem uma doença grave do coração e vasos sanguíneos

tem níveis baixos de potássio

alguma vez teve, ou alguém da sua família, problemas com o ritmo elétrico do coração (síndrome do intervalo QT prolongado)

teve alterações do ritmo ou frequência do batimento cardíaco depois de tomar medicamentos

Antes de lhe ser administrado Primovist, informe o seu médico se alguma destas situações se aplicam a si. O seu médico decidirá se o exame pretendido é ou não possível.

Foram observadas reações do tipo alérgico após a utilização de Primovist. São possíveis reações graves. Podem ocorrer reações tardias (após horas ou dias) (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

Informe o seu médico se tiver um pacemaker cardíaco ou quaisquer implantes ou clips que contenham ferro no seu organismo.

Informe o seu médico se:

se os seus rins não funcionam adequadamente

foi recentemente, ou espera ser, submetido a um transplante de fígado

O seu médico pode decidir efetuar uma análise ao sangue para verificar se os seus rins estão a funcionar bem antes de tomar a decisão de utilizar Primovist, sobretudo se tiver uma idade igual ou superior a 65 anos.

Acumulação no corpo

Primovist atua porque contém um metal chamado gadolínio. Os estudos mostraram que pequenas quantidades de gadolínio podem permanecer no corpo, incluindo o cérebro. Não foram observados efeitos secundários devidos ao gadolínio que permaneceu no cérebro.

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia do Primovist não foram estabelecidas em doentes com idade inferior a 18 anos uma vez que existe experiência limitada na sua utilização. É apresentada no fim do folheto, informação adicional relativa à utilização do Primovist em crianças.

Outros medicamentos e Primovist

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem especialmente:

beta-bloqueadores, medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial elevada ou outras condições cardíacas

medicamentos que alteram o ritmo ou frequência do seu batimento cardíaco (ex.: amiodarona, sotalol)

rifampicina (medicamento usados para tratar a tuberculose)

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está ou possa vir a estar grávida, dado que Primovist só deve ser utilizado durante a gravidez se absolutamente necessário.

Amamentação

Informe o seu médico se está a amamentar ou se está prestes a começar a amamentar. O seu médico informá-la-á se deve continuar a amamentar ou se deve interromper a amamentação por um período de 24 horas depois de receber Primovist.

Primovist contém sódio

Primovist contém 82 mg de sódio por dose (baseado na dose média administrada a uma pessoa de 70 kg). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

3. Como utilizar Primovist

Primovist é injetado por um médico numa veia através de uma agulha pequena. Primovist será administrado imediatamente antes do exame de ressonância magnética. Depois da injeção será observado durante pelo menos 30 minutos.

A dose recomendada

A dose de Primovist certa para si depende do seu peso corporal:
0,1 ml de Primovist por kg de peso corporal.

Dosagem em grupos de doentes especiais

A utilização de Primovist não é recomendada em doentes com problemas renais graves e em doentes que foram recentemente, ou esperam ser em breve, submetidos a um transplante de fígado. Contudo, se a utilização for necessária, deverá receber apenas uma dose de Primovist durante um exame e não deverá receber uma segunda injeção durante pelo menos 7 dias.

Idosos

Não é necessário ajustar a dose se tiver uma idade igual ou superior a 65 anos, mas é possível que tenha de fazer uma análise ao sangue para verificar se os rins estão a funcionar bem.

Mais informações sobre a administração e manipulação de Primovist são fornecidas no final do folheto.

Se utilizar mais Primovist do que deveria

A sobredosagem é pouco provável. Se tal acontecer, o médico irá tratar quaisquer sintomas que apareçam.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros a moderados.

Os efeitos secundários observados com maior frequência nos doentes aos quais foi administrado Primovist (pode afetar 5 ou mais em 1.000 utilizadores) são náuseas (sensação de enjojo), dor de cabeça, sensação de calor, aumento da tensão arterial, dor nas costas e tonturas.

O efeito secundário mais grave em doentes aos quais foi administrado Primovist é choque anafilactóide (uma reação do tipo alérgico grave).

Tal como com os outros agentes de contraste, podem ocorrer em casos raros reações do tipo alérgico incluindo reações graves (choque) em casos muito raros, que podem requerer intervenção médica imediata.

Inchaço ligeiro da cara, lábios, língua ou garganta, tosse, comichão, corrimento nasal, espirros e urticária (erupção da pele irritativa) podem ser os primeiros sinais de que uma reação grave está a acontecer. Informe imediatamente os colaboradores do centro de ressonância magnética se sentir algum destes sinais ou se tiver dificuldade respiratória.

Podem ocorrer reações tardias horas a dias após a administração de Primovist. Se isto acontecer, informe o seu médico ou radiologista.

De seguida são listados os efeitos secundários notificados/experenciados por frequência:

Frequentes podem afetar até 1 em cada 10 pessoas	Pouco frequentes podem afetar até 1 em cada 100 pessoas	Raros podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas	Desconhecidos a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis
Dor de cabeça Náuseas (sensação de enjoo)	Vertigens Tonturas Dormência ou formigueiro Problemas de paladar Problemas de olfato Rubor Aumento da tensão arterial Dificuldade respiratória Vómitos Boca seca Erupção cutânea Comichão grave* Dor nas costas Dor no peito Reações no local de injeção** Sensação de calor Arrepios Cansaço Sensação de anormalidade	Incapacidade para estar sentado ou parado Tremores Batimento cardíaco anormalmente forte ou rápido (palpitações) Batimento cardíaco irregular (sinal de bloqueio do ramo) Desconforto da boca Produção aumentada de saliva Erupção vermelha na pele com borbulhas ou manchas Sudação aumentada Sensação de desconforto Sensação geral de mal- estar	Batimento cardíaco rápido Agitação Hipersensibilidade/reacção do tipo alérgico (ex.: choque, pressão arterial baixa, inchaço da língua ou garganta, urticária (erupção irritativa), inchaço da face, corrimento nasal, conjuntivite, dor de estômago, diminuição da sensação ou sensibilidade da pele, espirros, tosse, comichão, palidez

* Comichão grave (comichão generalizada, comichão nos olhos)

** Reações no local de injeção (vários tipos) compreendem os seguintes termos: derrame acidental do agente de contraste e sangramento para o tecido adjacente no local de injeção, queimadura no local de injeção, frio no local de injeção, irritação no local de injeção, dor no local de injeção

Os seguintes efeitos secundários foram em alguns casos de risco de vida ou fatais: choque e dificuldades em respirar.

Pode ocorrer alteração de alguns valores laboratoriais pouco tempo após a administração de Primovist. Assim, se colher amostras de sangue ou urina, informe os profissionais de saúde que fez recentemente um exame com Primovist.

Foram comunicados casos de fibrose sistémica nefrogénica (que causa espessamento da pele e pode também afetar os tecidos moles e os órgãos internos) associados à utilização de outros agentes de contraste contendo gadolínio.

Comunicação de efeitos secundários

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.
Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

INFARMED, I.P.

5. Como conservar Primovist

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e embalagem exterior a seguir a VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Este medicamento deverá ser utilizado imediatamente depois de aberto.

Este medicamento apresenta-se sob a forma de uma solução límpida, incolor a amarelo-claro. Deverá ser inspecionado visualmente antes de ser utilizado. Este medicamento não deverá ser utilizado em caso de uma intensa descoloração (alteração da cor), da presença de partículas ou de embalagem com defeito.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Primovist

A substância ativa é o gadoxetato dissódico. Cada ml de solução injetável contém 0,25 mmol de gadoxetato dissódico (equivalente a 181,43 mg/ml de gadoxetato dissódico).

Os outros componentes são ácido caloxetato trissódico, trometamol, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis.

1 frasco para injetáveis com 5,0 ml contém 907 mg de gadoxetato dissódico,
1 frasco para injetáveis com 7,5 ml contém 1361 mg de gadoxetato dissódico,
1 frasco para injetáveis com 10,0 ml contém 1814 mg de gadoxetato dissódico.

RESTRICTED

Qual o aspeto de Primovist e conteúdo da embalagem

Primovist é um líquido límpido, incolor a amarelo-claro isento de partículas visíveis. O conteúdo das embalagens é:

1, 5 ou 10 frascos para injetáveis com 5,0 ml de solução injetável (em frasco para injetável de 6 ml)

1, 5 ou 10 frascos para injetáveis com 7,5 ml de solução injetável (em frasco para injetável de 10 ml)

1, 5 ou 10 frascos para injetáveis com 10,0 ml de solução injetável (em frasco para injetável de 10 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer Portugal, Lda
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

Fabricante

Bayer AG
Müllerstrasse 178
13353 Berlim, Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado com o nome de Primovist nos seguintes Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE): República Checa, Alemanha, Hungria, Irlanda, Itália, Portugal, República Eslovaca, Suécia.

Este folheto foi revisto pela última vez em 10/2022

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

Compromisso renal

Antes da administração de Primovist, é recomendado que todos os doentes sejam submetidos a um despiste da disfunção renal mediante a realização de testes laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com compromisso renal grave agudo ou crónico (TFG < 30 ml/min./1,73m²). Os doentes submetidos a um transplante hepático estão numa situação de risco particular, já que, neste grupo, a incidência de insuficiência renal aguda é alta. Dada a possibilidade de ocorrência da FSN com Primovist, este medicamento deve ser evitado em doentes com compromisso renal grave e nos doentes em período peri-operatório de transplante hepático, exceto se as informações de diagnóstico consideradas essenciais não forem disponibilizadas pela IRM sem intensificação de contraste. Caso não seja possível evitar o uso de

RESTRICTED

Primovist, a dose não deve exceder 0,025 mmol/kg de peso corporal. Não se deve utilizar mais do que uma dose durante um exame. Devido à inexistência de informações acerca da administração repetida de Primovist, as injeções não devem ser repetidas, exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

Na medida em que a depuração renal de gadoxetato pode estar comprometida nos idosos, é particularmente importante fazer o despiste da disfunção renal nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

A realização de hemodiálise pouco tempo após a administração de Primovist poderá ser útil para eliminar o Primovist do organismo. Contudo, não existem evidências que suportem o início de hemodiálise para a prevenção ou tratamento da FSN em doentes que ainda não fazem hemodiálise.

Gravidez e aleitamento

O Primovist não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija a utilização de gadoxetato.

A decisão de continuar ou suspender o aleitamento por um período de 24 horas após administração de Primovist, deve ficar ao critério do médico e da mãe a amamentar.

População pediátrica

Foi realizado um estudo observacional em 52 doentes pediátricos (idade > 2 meses e < 18 anos). Os doentes foram referenciados para intensificação de contraste por IRM do fígado para avaliar lesões hepáticas focais suspeitas ou conhecidas. Foi obtida informação adicional de diagnóstico quando foram combinadas imagens do fígado com e sem intensificação de contraste por RM quando comparadas com imagens isoladas sem intensificação de contraste por RM. Foram notificados acontecimentos adversos graves, contudo nenhum deles foi avaliado pelo investigador como estando associado ao Primovist. Devido à natureza retrospectiva e ao pequeno tamanho da amostra deste estudo, não se pode tirar nenhuma conclusão definitiva relativa à eficácia e segurança nesta população.

Antes da injeção

O Primovist é uma solução límpida, incolor a amarelo-claro, isenta de partículas visíveis. O agente de contraste deve ser inspecionado visualmente antes da utilização. Os agentes de contraste não devem ser utilizados em caso de descoloração forte (alteração da cor), presença de partículas ou embalagem com defeito.

Administração

O Primovist deverá ser administrado não diluído, sob a forma de bólus intravenoso, a um fluxo de cerca de 2 ml/seg. Após a injeção, a cânula/linha intravenosa deverá ser lavada com uma solução salina fisiológica (9 mg/ml).

- O doente deve ser observado durante pelo menos 30 minutos após a injeção.
- O Primovist não deverá ser misturado com outros medicamentos.
- Tem de ser rigorosamente evitada a injeção intramuscular.

Manipulação

O Primovist é uma solução pronta a usar.

Os frascos para injetáveis que contêm agente de contraste não se destinam à recolha de doses múltiplas. O Primovist só deve ser colocado na seringa imediatamente antes de ser utilizado.

A tampa de borracha nunca deve ser perfurada mais de uma vez.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Mais informações sobre a utilização de Primovist são fornecidas na secção 3 deste folheto.

O rótulo destacável dos frascos para injetáveis/frascos deve ser afixado na ficha do doente para permitir um registo exato do agente de contraste contendo gadolínio utilizado. A dose administrada também deve ser registada.

Se são utilizadas fichas eletrónicas do doente, o nome do medicamento, o número de lote e a dose devem ser adicionados à ficha do doente.