

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primovist 0,25 mmol/ml soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 0,25 mmol di gadoxetato disodico (disodico Gd-EOB-DTPA), equivalenti a 181,43 mg di gadoxetato disodico

1 flaconcino da 5,0 ml di soluzione contiene 907 mg di gadoxetato disodico

1 flaconcino da 7,5 ml di soluzione contiene 1361 mg di gadoxetato disodico

1 flaconcino da 10,0 ml di soluzione contiene 1814 mg di gadoxetato disodico

Eccipienti con effetti noti: 11,7 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile:

Liquido trasparente da incolore a giallo pallido privo di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Primovist è indicato per il rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla natura delle lesioni nelle immagini T1 pesate in risonanza magnetica (RM).

Primovist deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto e quando è necessaria l'acquisizione di immagini in fase tardiva.

Medicinale per uso diagnostico solo per somministrazione endovenosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Primovist è una soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo per via endovenosa alla velocità di circa 2 ml/sec. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, la cannula/linea endovenosa deve essere lavata con soluzione salina sterile 9 mg/ml (0,9%).

Per maggiori informazioni sulla diagnostica per immagini, vedere paragrafo 5.1.

Per ulteriori istruzioni vedere il paragrafo 6.6.

Posologia

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.

La dose raccomandata di Primovist è:

Adulti:

0,1 ml di Primovist per kg di peso corporeo

Uso ripetuto:

Non sono disponibili informazioni cliniche per un uso ripetuto di Primovist.

Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

- Compromissione della funzionalità renale

L'uso di Primovist deve essere evitato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato a meno che l'informazione diagnostica non sia essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di Primovist non può essere evitato, la dose non deve essere superiore a 0.025 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Primovist non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

- Pazienti con compromissione della funzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose

- Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Primovist non sono state stabilite nei pazienti sotto i 18 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti al paragrafo 5.1.

- Anziani (a partire dai 65 anni d'età)

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Devono essere adottate le usuali precauzioni seguite in corso d'esame con risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pacemaker e impianti ferromagnetici.

Le procedure diagnostiche che richiedono l'uso di mezzi di contrasto devono essere eseguite sotto la direzione di un medico precedentemente addestrato e con una conoscenza approfondita della procedura da eseguire.

Al termine dell'iniezione, il paziente deve essere tenuto in osservazione per almeno 30 minuti, poiché l'esperienza con i mezzi di contrasto mostra che la maggior parte degli effetti indesiderati si manifesta entro questo periodo.

- Compromissione della funzione renale

Prima della somministrazione di Primovist, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio

Sono stati segnalati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti a rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti.

Poiché potrebbe manifestarsi NSF con Primovist, il suo uso deve essere evitato nei pazienti con insufficienza renale grave e nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato a meno che le informazioni diagnostiche non siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di Primovist può essere utile per rimuovere Primovist dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

- Anziani

Dato che negli anziani la clearance renale del gadoxetato può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzione renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età.

- Pazienti con patologie cardiovascolari

Si raccomanda di usare cautela quando Primovist viene somministrato a pazienti con gravi problemi cardiovascolari poiché sono disponibili solo dati limitati per il momento.

Primovist non dovrebbe essere usato in pazienti con ipokalemia non corretta.

Primovist deve essere usato con particolare attenzione in pazienti:

- con sindrome congenita nota del QT lungo o anamnesi familiare di sindrome congenita del QT lungo;
- con aritmie pregresse accertate in seguito all'uso di farmaci che prolungano la ripolarizzazione cardiaca;
- che stanno attualmente prendendo un farmaco che prolunga la ripolarizzazione cardiaca, ad esempio un antiaritmico di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo).

Primovist può causare un prolungamento transitorio dell'intervallo QT in singoli pazienti (vedere paragrafo 5.3).

- Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico, incluso lo shock, rientrano tra i rari casi che si manifestano dopo la somministrazione di mezzi di contrasto per RM a base di gadolinio. La maggior parte di queste reazioni si manifesta entro mezz'ora dalla somministrazione del mezzo di contrasto. Tuttavia, come per altri mezzi di contrasto di questa classe, in rari casi possono verificarsi reazioni ritardate dopo alcune ore o giorni. Si raccomanda di rendere prontamente disponibili i farmaci per il trattamento di reazioni di ipersensibilità e di essere pronti ad intraprendere misure di emergenza.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore in caso di:

- precedente reazione ai mezzi di contrasto
- anamnesi di asma bronchiale
- anamnesi di disturbi allergici

Nei pazienti con una predisposizione allergica (specialmente con una delle condizioni sopra menzionate in anamnesi) la decisione di usare Primovist deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Le reazioni di ipersensibilità possono essere più intense in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, in particolare in presenza di asma bronchiale. Si deve tenere conto che tali pazienti possono essere refrattari al trattamento standard delle reazioni di ipersensibilità con beta-agonisti.

In caso di reazioni di ipersensibilità, si deve sospendere immediatamente l'iniezione del mezzo di contrasto.

- Intolleranza locale

La somministrazione intramuscolare può causare reazioni di intolleranza locale, tra cui la necrosi focale, e deve essere pertanto assolutamente evitata (vedere paragrafo 5.3).

- Accumulo nell'organismo

Dopo la somministrazione di gadoksetato disodico il gadolinio può essere trattenuto nel cervello e in altri tessuti dell'organismo (ossa, fegato, reni, cute) e determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. Le conseguenze cliniche non sono note. I possibili vantaggi diagnostici dell'uso di gadoksetato disodico in pazienti che necessitano di scansioni ripetute devono essere valutati in rapporto al potenziale deposito di gadolinio nel cervello e in altri tessuti.

- Eccipienti

Questo medicinale contiene 11,7 mg di sodio per ml, equivalente a 0,585% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto (4,1% (82 mg) in base alla quantità somministrata ad un soggetto di 70 kg). Il dosaggio è di 0,1 ml/kg di peso corporeo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Dato che il trasporto del gadoksetato a livello epatico può essere mediato dai trasportatori OATP non può essere escluso che efficaci inibitori dell'OATP possano causare interazioni con il farmaco riducendo l'effetto del contrasto a livello epatico. Tuttavia non esistono dati clinici che siano stati presentati a supporto di questa teoria.

Uno studio in soggetti sani sull'interazione, ha dimostrato che la co-somministrazione di eritromicina non ha influenzato l'efficacia e la farmacocinetica di Primovist. Non sono stati effettuati ulteriori studi clinici con altri prodotti medicinali.

Non sono note ulteriori interazioni con altri medicinali.

- Interferenza causata da livelli elevati di bilirubina o ferritina nei pazienti

Livelli elevati di bilirubina o ferritina possono ridurre l'effetto di contrasto a livello epatico di Primovist (vedere paragrafo 5.1).

- Interferenza con test diagnostici

La sideremia determinata con metodi complessometrici (ad esempio il metodo di complessazione della transferrina) può produrre risultati errati nelle 24 ore successive all'indagine con Primovist, a causa della presenza dell'agente complessante libero nella soluzione del mezzo di contrasto.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

- Gravidanza

Non ci sono dati circa l'uso del gadoksetato nella donna in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad alte dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3). Primovist non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica nella donna richieda l'uso del gadoksetato.

- Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in piccole quantità (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di Primovist.

- Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno riportato compromissione della fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Primovist non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente il profilo di sicurezza di Primovist si basa su dati di più di 1.900 pazienti di studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente osservate ($\geq 0,5\%$) nei pazienti che ricevono Primovist sono nausea, cefalea, sensazione di calore, aumento della pressione sanguigna, mal di schiena e capogiri.

La reazione avversa più grave nei pazienti che ricevono Primovist è lo shock anafilattoide.

Reazioni allergiche ritardate (dopo ore o giorni) sono state raramente osservate.

La maggior parte degli effetti indesiderati registrati è stata transitoria e di intensità da lieve a moderata.

- Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco osservate con Primovist sono elencate nella tabella sotto. Sono state classificate secondo la classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 12.1). Il termine MedDRA più appropriato è usato per descrivere una certa reazione e i suoi sinonimi e le relative condizioni.

Le reazioni avverse al farmaco provenienti dagli studi clinici sono classificate sulla base delle loro frequenze. I gruppi di frequenza sono definiti sulla base della seguente convenzione: comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$. Le reazioni avverse al farmaco identificate solo durante la sorveglianza post marketing, e per le quali la frequenza non può essere stimata, sono elencate sotto "non nota".

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post marketing nei pazienti trattati con Primovist

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità / reazione anafilattoide (es. shock*, ipotensione, edema faringolaringeo, orticaria, edema facciale, rinite, congiuntivite, dolore addominale, ipoestesia, starnuti, tosse, pallore)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini Capogiro Disgeusia	Tremore Acatisia	Agitazione

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		Parestesia Parosmia		
Patologie cardiache			Blocco di branca Palpitazione	Tachicardia
Patologie vascolari		Aumento della pressione arteriosa Vampate		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Disturbi respiratori (Dispnea*, Sofferenza respiratoria)		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Secchezza delle fauci	Fastidio alla cavità orale Ipersecrezione salivare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito**	Esantema maculo-papulare Iperidrosi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico Reazioni nella sede d'iniezione (di vario tipo)*** Sensazione di calore Brividi Stanchezza Sensazione di anormalità	Sensazione di disagio Malessere	

*Sono stati riportati casi pericolosi per la vita e/o fatali. Questi provengono dall'esperienza post-marketing.

**Prurito (prurito generalizzato, prurito agli occhi)

***Reazioni nella sede d'iniezione (di vario tipo) comprende i seguenti termini: stravasamento nella sede d'iniezione, bruciore nella sede d'iniezione, senso di freddo nella sede d'iniezione, irritazione nella sede d'iniezione, dolore nella sede d'iniezione.

- Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici sono state segnalate alterazioni degli esami di laboratorio, così come valori elevati di sideremia, bilirubinemia e transaminasi epatiche, riduzione dell'emoglobina, incremento dell'amilasi, leucocituria, iperglicemia, livelli elevati di albumina nelle urine, iponatremia, aumento del fosfato inorganico, riduzione delle proteine sieriche, leucocitosi, ipokalemia, valori elevati della LDH. Gli ECG sono stati regolarmente monitorati durante gli studi clinici e in alcuni pazienti si è osservato un transitorio prolungamento dell'intervallo QT senza alcun effetto clinico indesiderato associato.

Casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) sono stati segnalati con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

<http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>".

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio e non si è potuto individuare alcun sintomo.

Singole dosi di Primovist alte come 0,4 ml/kg (0.1 mmol/kg) di peso corporeo sono state ben tollerate.

Nel corso di studi clinici, in un numero limitato di pazienti è stata studiata la dose di 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) di peso corporeo; in questi pazienti è stata riscontrata una maggiore frequenza di effetti indesiderati, ma senza registrare nessun nuovo effetto.

In caso di sovradosaggio accidentale, si deve tenere sotto attenta osservazione il paziente, anche mediante monitoraggio cardiaco. In questo caso è possibile un'induzione del prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.3).

Primovist può essere rimosso mediante emodialisi. Tuttavia, non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC: V08 C A10

Meccanismo di azione

Primovist è un mezzo di contrasto paramagnetico per la diagnostica per immagini in risonanza magnetica.

L'effetto di intensificazione del contrasto è mediato dal gadoxetato (Gd EOB-DTPA), un complesso ionico che consiste nel gadolinio (III) ed un ligando acido etossibenzil-dietilentiaina-pentacetico (EOB-DTPA).

Quando le sequenze delle scansioni T1 pesate sono usate nella risonanza per immagini protonica, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei atomici eccitati, causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un incremento del contrasto dell'immagine di tessuti specifici.

Effetti farmacodinamici

Il gadoxetato disodico porta a una netta riduzione dei tempi di rilassamento anche a basse concentrazioni. A pH 7 in campo di forza magnetico di 0.47 T a 40°C, la rilassività (r_1) – determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-lattice (T_1) dei protoni nel plasma – è circa 8.18 l/mmol/sec e la rilassività (r_2) – determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-spin (T_2) – è di circa 8.56 l/mmol/sec.

A 1.5 T e 37°C le rilassività nel plasma sono rispettivamente $r_1 = 6.9$ l/mmol/sec e $r_2 = 8.7$ l/mmol/sec. La rilassività mostra una dipendenza lievemente inversamente proporzionale alla forza del campo magnetico.

L'EOB-DTPA forma con lo ione paramagnetico gadolinio un complesso stabile con stabilità termodinamica estremamente elevata ($\log K_{Gd} = 23,46$). Il Gd-EOB-DTPA è un composto idrofilo e altamente idrosolubile, con un coefficiente di ripartizione tra l'n-butanol e il tampone a pH 7.6 di circa 0.011. A causa della sua porzione etossibenzilica lipofila, il gadoxetato disodico ha un meccanismo d'azione bifasico: prima si distribuisce nello spazio extracellulare con un'iniezione in bolo e successivamente è captato selettivamente dagli epatociti.

La rilassività r_1 nel tessuto epatico è 16.6 l/mmol/sec (a 0.47 T) risultante in un aumento della intensità del segnale del tessuto epatico. Successivamente il gadoxetato disodico è escreto nella bile.

Le lesioni con funzione degli epatociti nulla o minima (cisti, metastasi, la maggior parte dei carcinomi epatocellulari) non accumuleranno Primovist. I carcinomi epatocellulari ben differenziati possono contenere epatociti funzionanti e possono mostrare una certa intensificazione nella fase epatocitaria. Sono pertanto necessari ulteriori dati clinici a supporto della corretta resa diagnostica dell'esame.

La sostanza non mostra alcuna interazione inibitoria significativa con gli enzimi a concentrazioni clinicamente rilevanti.

- Diagnostica per immagini

Dopo l'iniezione in bolo di Primovist, l'imaging dinamico durante le fasi arteriosa, portale e di equilibrio utilizza il diverso pattern temporale di intensificazione di differenti lesioni epatiche come base per la caratterizzazione radiologica della lesione.

L'intensificazione del parenchima epatico durante la fase epatocitaria rappresenta un valido ausilio per l'identificazione del numero, della distribuzione segmentale, della visualizzazione e della delimitazione delle lesioni del fegato, migliorandone anche il rilevamento. Il pattern differenziale intensificazione/washout delle lesioni epatiche contribuisce ad acquisire informazioni dalla fase dinamica.

La fase ritardata (epatocitaria) può essere indagata 20 minuti dopo l'iniezione con una finestra di imaging della durata di almeno 120 minuti. I risultati degli studi clinici relativi all'efficacia diagnostica e tecnica evidenziano un minimo miglioramento a 20 minuti dopo l'iniezione rispetto a quelli a 10 minuti dopo l'iniezione.

La finestra di imaging si riduce a 60 minuti nei pazienti che richiedono l'emodialisi e nei pazienti con valori elevati di bilirubina (> 3 mg/dl).

L'escrezione epatica di Primovist ha come risultato l'intensificazione delle strutture biliari.

Le caratteristiche fisico-chimiche della soluzione pronta per l'uso di Primovist sono le seguenti:

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

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio osservazionale in 52 pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 mesi ed i 18 anni). I pazienti erano stati candidati ad un esame di risonanza magnetica del fegato con Primovist al fine di valutare lesioni focali epatiche sospette o note. Informazioni diagnostiche aggiuntive sono state ottenute quando le immagini di risonanza magnetica del fegato con e senza mezzo di contrasto sono state comparate con le immagini di risonanza magnetica senza mezzo di contrasto da sole. Sono stati riportati eventi avversi gravi, tuttavia nessuno di questi eventi è stato valutato dallo sperimentatore essere correlato a Primovist. A causa della natura retrospettiva e delle piccole dimensioni del campione di studio, non si possono fare conclusioni definitive circa l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

A seguito di somministrazione endovenosa, la curva concentrazione-tempo del Gd-EOB-DTPA è caratterizzata da un declino bi-esponenziale.

Il Gd-EOB-DTPA si distribuisce nello spazio extracellulare (volume di distribuzione allo stato stazionario pari a circa 0,21 l/kg).

La sostanza è scarsamente legata alle proteine plasmatiche (legame inferiore al 10%).

Il composto si diffonde attraverso la barriera placentare soltanto in misura limitata.

Gadoxetato disodico è un GdCA lineare. Gli studi hanno mostrato che, dopo esposizione ai GdCA, il gadolinio è trattenuto nell'organismo. Questo include la ritenzione nel cervello e in altri tessuti ed organi. Con i GdCA lineari, ciò può determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. L'aumento dell'intensità del segnale e i dati preclinici indicano che i GdCA lineari rilasciano gadolinio.

- Biotrasformazione

Il gadoksetato disodico non è metabolizzato

- Eliminazione

Il Gd-EOB-DTPA è eliminato in egual misura per via renale ed epatobiliare. L'emivita del Gd-EOB-DTPA è di circa 1 ora. La farmacocinetica è lineare fino ad una dose di 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

E' stata calcolata una clearance sierica totale (Cl_{tot}) di circa 250 ml/min, mentre la clearance renale (Cl_r) corrisponde a circa 120 ml/min.

Caratteristiche in popolazioni speciali di pazienti

Pazienti anziani (65 anni o più)

A seguito delle modifiche fisiologiche della funzione renale con l'età, la clearance plasmatica del gadoksetato disodico si riduce da 210 ml/min nei soggetti non anziani a 163 ml/min nei soggetti anziani di 65 anni o più.

L'emivita terminale e l'esposizione sistemica è più alta negli anziani (2,3 h e 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ rispetto a 1,6 h e 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ rispettivamente). L'escrezione renale è completa dopo 24 h in tutti i pazienti senza differenze tra i soggetti sani, anziani e non anziani.

Compromissione renale e/o epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, si è osservato un incremento da lieve a moderato della concentrazione plasmatica, dell'emivita e dell'escrezione urinaria, nonché una riduzione dell'escrezione epatobiliare, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Tuttavia, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'intensificazione del segnale epatico. Nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, in particolare in quelli con livelli di bilirubina sierica elevati (> 3 mg/dl), la AUC è incrementata a 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ rispetto a 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ nel gruppo di controllo. L'emivita di eliminazione è incrementata a 2.6 h rispetto a 1.8 h nel gruppo di controllo. L'escrezione epatobiliare sostanzialmente scende a 5.7% della dose somministrata e l'intensificazione del segnale epatico è ridotta in questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza renale terminale l'AUC è aumentata di 6 volte - a circa 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ e l'emivita terminale è prolungata a circa 20 h.

L'emodialisi aumenta la clearance del gadoksetato disodico (vedere paragrafo 4.4). In una sessione media di dialisi della durata di circa 3 ore che inizia un'ora dopo l'iniezione, viene eliminato circa il 30% della dose di gadoksetato disodico. Oltre alla rimozione attraverso l'emodialisi, una frazione significativa della dose di gadoksetato somministrata è escreta a livello biliare in questi pazienti come mostrato da una rivelazione media di circa il 50% nelle feci in 4 giorni (range da 24.6 a 74.0%, n=6 pazienti).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e subcronica genotossicità e potenziale contatto sensibilizzante

Sicurezza cardiaca

E' stato osservato, mediante telemetria su cani coscienti, un modesto e transitorio prolungamento dell'intervallo QT alla dose più alta di 0,5 mmol/kg, che equivale a 20 volte quella umana. A

concentrazioni elevate, il Gd-EOB-DTPA ha bloccato il canale HERG e ha prolungato la durata del potenziale d'azione di muscoli papillari di cavia isolati. Ciò indica la possibilità che Primovist possa indurre un prolungamento dell'intervallo QT se sovradosato.

Negli studi farmacologici di sicurezza non sono stati osservati effetti a carico di altri apparati.

Tossicità riproduttiva e allattamento

In uno studio di embriotossicità condotto sul coniglio, è stato osservato un aumento del numero di perdite post-impianto e del tasso di aborti a seguito di somministrazione ripetuta di 2,0 mmol/kg di Gd-EOB-DTPA, pari a 25.9 volte (basata sulla superficie corporea) o a circa 80 volte (basata sul peso corporeo) la dose raccomandata nell'uomo.

Nei ratti che allattano, meno dello 0,5% della dose endovenosa somministrata (0.1 mmol/kg) del gadoxetato radiomarcato viene escreto nel latte. L'assorbimento dopo la somministrazione orale è molto basso nei ratti dello 0,4%.

Dati sugli animali giovani

Studi di tossicità a dose singola e ripetuta in topi neonati e giovani non differivano qualitativamente da quelli osservati nei ratti adulti, ma i giovani sono più sensibili.

Tolleranza locale

Sono state osservate reazioni di intolleranza locale solo dopo somministrazione intramuscolare di Gd-EOB-DTPA.

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Caloxetato trisodico

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

Sodio idrossido (per la correzione del pH)

Trometamolo

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

Il prodotto deve essere utilizzato subito dopo l'apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro incolore PhEur di tipo I da 6 e 10 ml, con tappo in elastomero clorobutilico e capsula bordata.

- Confezioni:

1, 5 e 10 x 5 ml (flaconcini in vetro da 6 ml)

1, 5 e 10 x 7.5 ml (flaconcini in vetro da 10 ml)

1, 5 e 10 x 10 ml (flaconcini in vetro da 10 ml)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ispezione

Questo medicinale è una soluzione trasparente, da incolore a giallo pallido. Deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Primovist non deve essere utilizzato in caso di marcata alterazione del colore, in presenza di particelle o se il contenitore risulta difettoso.

Manipolazione

Questo medicinale è una soluzione pronta per l'uso per un unico utilizzo. I flaconcini contenenti il mezzo di contrasto non sono destinati al prelievo di più dosi.

Il tappo non deve mai essere perforato più di una volta.

Questo medicinale deve essere aspirato nella siringa solo immediatamente prima dell'uso.

Smaltimento

Il prodotto non utilizzato o il materiale di rifiuto dovrebbero essere smaltiti in accordo con le normative locali.

L'etichetta adesiva di tracciabilità sul flaconcino va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizza documentazione elettronica, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere inseriti nella documentazione elettronica del paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. – Viale Certosa ,130 – 20156 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 flaconcino da 5 ml	AIC N. 037025107
5 flaconcini da 5 ml	AIC N. 037025119
10 flaconcini da 5 ml	AIC N. 037025121
1 flaconcino da 7,5 ml	AIC N. 037025133
5 flaconcini da 7,5 ml	AIC N. 037025145
10 flaconcini da 7,5 ml	AIC N. 037025158
1 flaconcino da 10 ml	AIC N. 037025160
5 flaconcini da 10 ml	AIC N. 037025172
10 flaconcini da 10 ml	AIC N. 037025184

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

25-10-2006/26-03-2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Primovist 0,25 mmol/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 0,25 mmol di gadoxetato disodico (disodico Gd-EOB-DTPA), equivalenti a 181,43 mg di gadoxetato disodico.

1 siringa preriempita da 5,0 ml di soluzione contiene 907 mg di gadoxetato disodico.

1 siringa preriempita da 7,5 ml di soluzione contiene 1361 mg di gadoxetato disodico.

1 siringa preriempita da 10,0 ml di soluzione contiene 1814 mg di gadoxetato disodico.

Eccipienti con effetti noti: 11,7 mg/ml di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita:

Liquido trasparente da incolore a giallo pallido privo di particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Primovist è indicato per il rilevamento di lesioni epatiche focali e fornisce informazioni sulla natura delle lesioni nelle immagini T1 pesate in risonanza magnetica (RM).

Primovist deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto e quando è necessaria l'acquisizione di immagini in fase tardiva.

Medicinale per uso diagnostico solo per somministrazione endovenosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Primovist è una soluzione acquosa pronta per l'uso che deve essere somministrata non diluita mediante iniezione in bolo per via endovenosa alla velocità di circa 2 ml/sec. Dopo l'iniezione del mezzo di contrasto la cannula/linea endovenosa deve essere lavata con soluzione salina sterile 9 mg/ml (0,9%).

Per maggiori informazioni sulla diagnostica per immagini, vedere paragrafo 5.1.

Per ulteriori istruzioni vedere il paragrafo 6.6.

Posologia

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.

La dose raccomandata di Primovist è:

Adulti:

0,1 ml di Primovist per kg di peso corporeo

Uso ripetuto:

Non sono disponibili informazioni cliniche per un uso ripetuto di Primovist.

Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

- Compromissione della funzionalità renale

L'uso di Primovist deve essere evitato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato a meno che l'informazione diagnostica non sia essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di Primovist non può essere evitato la dose non deve essere superiore a 0,025 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Primovist non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

- Pazienti con compromissione della funzione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose

- Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Primovist non sono state stabilite nei pazienti sotto i 18 anni di età. I dati attualmente disponibili sono descritti al paragrafo 5.1.

- Anziani (a partire dai 65 anni d'età)

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Devono essere adottate le usuali precauzioni seguite in corso d'esame con risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pacemaker e impianti ferromagnetici.

Le procedure diagnostiche che richiedono l'uso di mezzi di contrasto devono essere eseguite sotto la direzione di un medico precedentemente addestrato e con una conoscenza approfondita della procedura da eseguire.

Al termine dell'iniezione, il paziente deve essere tenuto in osservazione per almeno 30 minuti, poiché l'esperienza con i mezzi di contrasto mostra che la maggior parte degli effetti indesiderati si manifesta entro questo periodo.

- Compromissione della funzione renale

Prima della somministrazione di Primovist, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.

Sono stati segnalati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti a rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti.

Poiché potrebbe manifestarsi NSF con Primovist, il suo uso deve essere evitato nei pazienti con insufficienza renale grave e nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato a meno che le informazioni diagnostiche non siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di Primovist può essere utile per rimuovere Primovist dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

- Anziani

Dato che negli anziani la clearance renale del gadoxetato può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzione renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età.

- Pazienti con patologie cardiovascolari

Si raccomanda di usare cautela quando Primovist viene somministrato a pazienti con gravi problemi cardiovascolari poiché sono disponibili solo dati limitati per il momento.

Primovist non dovrebbe essere usato in pazienti con ipokalemia non corretta.

Primovist deve essere usato con particolare attenzione in pazienti:

- con sindrome congenita nota del QT lungo o anamnesi familiare di sindrome congenita del QT lungo;
- con aritmie pregresse accertate in seguito all'uso di farmaci che prolungano la ripolarizzazione cardiaca;
- che stanno attualmente prendendo un farmaco che prolunga la ripolarizzazione cardiaca, ad esempio un antiaritmico di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo).

Primovist può causare un prolungamento transitorio dell'intervallo QT in singoli pazienti (vedere paragrafo 5.3).

- Ipersensibilità

Le reazioni di tipo allergico, incluso lo shock, rientrano tra i rari casi che si manifestano dopo la somministrazione di mezzi di contrasto per RM a base di gadolinio. La maggior parte di queste reazioni si manifesta entro mezz'ora dalla somministrazione del mezzo di contrasto. Tuttavia, come per altri mezzi di contrasto di questa classe, in rari casi possono verificarsi reazioni ritardate dopo alcune ore o giorni. Si raccomanda di rendere prontamente disponibili i farmaci per il trattamento di reazioni di ipersensibilità e di essere pronti ad intraprendere misure di emergenza.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità è maggiore in caso di:

- precedente reazione ai mezzi di contrasto
- anamnesi di asma bronchiale
- anamnesi di disturbi allergici

Nei pazienti con una predisposizione allergica (specialmente con una delle condizioni sopra menzionate in anamnesi) la decisione di usare Primovist deve essere presa solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Le reazioni di ipersensibilità possono essere più intense in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, in particolare in presenza di asma bronchiale. Si deve tenere conto che tali pazienti possono essere refrattari al trattamento standard delle reazioni di ipersensibilità con beta-agonisti.

In caso di reazioni di ipersensibilità, si deve sospendere immediatamente l'iniezione del mezzo di contrasto.

- Intolleranza locale

La somministrazione intramuscolare può causare reazioni di intolleranza locale, tra cui la necrosi focale, e deve essere pertanto assolutamente evitata (vedere paragrafo 5.3).

- Accumulo nell'organismo

Dopo la somministrazione di gadoxetato disodico, il gadolinio può essere trattenuto nel cervello e in altri tessuti dell'organismo (ossa, fegato, reni, cute) e determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. Le conseguenze cliniche non sono note. I possibili vantaggi diagnostici dell'uso di gadoxetato disodico in

pazienti che necessitano di scansioni ripetute devono essere valutati in rapporto al potenziale deposito di gadolinio nel cervello e in altri tessuti.

- Eccipienti

Questo medicinale contiene 11,7 mg di sodio per ml, equivalente a 0,585% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto (4,1% (82 mg) in base alla quantità somministrata ad un soggetto di 70 kg). Il dosaggio è di 0,1 ml/kg di peso corporeo.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Dato che il trasporto del gadoxetato a livello epatico può essere mediato dai trasportatori OATP non può essere escluso che efficaci inibitori dell'OATP possano causare interazioni con il farmaco riducendo l'effetto del contrasto a livello epatico. Tuttavia non esistono dati clinici che siano stati presentati a supporto di questa teoria.

Uno studio, in soggetti sani, sull'interazione ha dimostrato che la co-somministrazione di eritromicina non ha influenzato l'efficacia e la farmacocinetica di Primovist. Non sono stati effettuati ulteriori studi clinici con altri prodotti medicinali.

Non sono note ulteriori interazioni con altri medicinali.

- Interferenza causata da livelli elevati di bilirubina o ferritina nei pazienti

Livelli elevati di bilirubina o ferritina possono ridurre l'effetto di contrasto a livello epatico di Primovist (vedere paragrafo 5.1).

- Interferenza con test diagnostici

La sideremia determinata con metodi complessometrici (ad esempio il metodo di complessazione della transferrina) può produrre risultati errati nelle 24 ore successive all'indagine con Primovist, a causa della presenza dell'agente complessante libero nella soluzione del mezzo di contrasto.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

- Gravidanza

Non ci sono dati circa l'uso del gadoxetato nella donna in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad alte dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3). Primovist non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica nella donna richieda l'uso del gadoxetato.

- Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in piccole quantità (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di Primovist.

- Fertilità

Gli studi sugli animali non hanno riportato compromissione della fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Primovist non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

- Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente il profilo di sicurezza di Primovist si basa su dati di più di 1.900 pazienti di studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing.

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente osservate ($\geq 0,5\%$) nei pazienti che ricevono Primovist sono nausea, cefalea, sensazione di calore, aumento della pressione sanguigna, mal di schiena e capogiri.

La reazione avversa più grave nei pazienti che ricevono Primovist è lo shock anafilattoide.

Reazioni allergiche ritardate (dopo ore o giorni) sono state raramente osservate.

La maggior parte degli effetti indesiderati registrati è stata transitoria e di intensità da lieve a moderata.

- Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse al farmaco osservate con Primovist sono elencate nella tabella sotto. Sono state classificate secondo la classificazione per sistemi e organi (MedDRA versione 12.1). Il termine MedDRA più appropriato è usato per descrivere una certa reazione e i suoi sinonimi e le relative condizioni.

Le reazioni avverse al farmaco provenienti dagli studi clinici sono classificate sulla base delle loro frequenze. I gruppi di frequenza sono definiti sulla base della seguente convenzione: comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; non comune da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$. Le reazioni avverse al farmaco identificate solo durante la sorveglianza post marketing, e per le quali la frequenza non può essere stimata, sono elencate sotto “non nota”.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post marketing nei pazienti trattati con Primovist

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità / reazione anafilattoide (es. shock*, ipotensione, edema faringolaringeo, orticaria, edema facciale, rinite, congiuntivite, dolore addominale, ipoestesia, starnuti, tosse, pallore)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini Capogiro Disgeusia Parestesia Parosmia	Tremore Acatisia	Agitazione
Patologie cardiache			Blocco di branca Palpitazione	Tachicardia
Patologie vascolari		Aumento della pressione arteriosa Vampate		
Patologie respiratorie,		Disturbi respiratori		

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
toraciche e mediastiniche		(Dispnea*, Sofferenza respiratoria)		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito Secchezza delle fauci	Fastidio alla cavità orale Ipersecrezione salivare	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito **	Esantema maculo-papulare Iperidrosi	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore alla schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore toracico Reazioni nella sede d'iniezione (di vario tipo)*** Sensazione di calore Brividi Stanchezza Sensazione di anormalità	Sensazione di disagio Malessere	

*Sono stati riportati casi pericolosi per la vita e/o fatali. Questi provengono dall'esperienza post-marketing.

**Prurito (prurito generalizzato, prurito agli occhi)

***Reazioni nella sede d'iniezione (di vario tipo) comprende i seguenti termini: stravasamento nella sede d'iniezione, bruciore nella sede d'iniezione, senso di freddo nella sede d'iniezione, irritazione nella sede d'iniezione, dolore nella sede d'iniezione.

- Descrizione di reazioni avverse selezionate

In studi clinici sono state segnalate alterazioni degli esami di laboratorio, così come valori elevati di sideremia, bilirubinemia e transaminasi epatiche, riduzione dell'emoglobina, incremento dell'amilasi, leucocituria, iperglicemia, livelli elevati di albumina nelle urine, iponatremia, aumento del fosfato inorganico, riduzione delle proteine sieriche, leucocitosi, ipokalemia, valori elevati della LDH. Gli ECG sono stati regolarmente monitorati durante gli studi clinici e in alcuni pazienti si è osservato un transitorio prolungamento dell'intervallo QT senza alcun effetto clinico indesiderato associato.

Casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) sono stati segnalati con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio e non si è potuto individuare alcun sintomo.

Singole dosi di Primovist alte come 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) di peso corporeo sono state ben tollerate.

Nel corso di studi clinici, in un numero limitato di pazienti è stata studiata la dose di 2,0 ml/kg (0.5 mmol/kg) di peso corporeo; in questi pazienti è stata riscontrata una maggiore frequenza di effetti indesiderati, ma senza registrare nessun nuovo effetto.

In caso di sovradosaggio accidentale, si deve tenere sotto attenta osservazione il paziente, anche mediante monitoraggio cardiaco. In questo caso è possibile un'induzione del prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.3).

Primovist può essere rimosso mediante emodialisi. Tuttavia, non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC: V08 C A10

- Meccanismo di azione

Primovist è un mezzo di contrasto paramagnetico per la diagnostica per immagini in risonanza magnetica.

L'effetto di intensificazione del contrasto è mediato dal gadoxetato (Gd EOB-DTPA), un complesso ionico che consiste nel gadolinio (III) ed un ligando acido etossibenzil-dietilentiamina-pentacetico (EOB-DTPA).

Quando le sequenze delle scansioni T1 pesate sono usate nella risonanza per immagini protonica, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei atomici eccitati, causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un incremento del contrasto dell'immagine di tessuti specifici.

- Effetti farmacodinamici

Il gadoxetato disodico porta a una netta riduzione dei tempi di rilassamento anche a basse concentrazioni. A pH 7 in campo di forza magnetico di 0.47 T a 40°C, la rilassività (r_1) – determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-lattice (T_1) dei protoni nel plasma – è circa 8.18 l/mmol/sec e la rilassività (r_2) – determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-spin (T_2) – è di circa 8.56 l/mmol/sec.

A 1.5 T e 37°C le rilassività nel plasma sono rispettivamente $r_1 = 6.9$ l/mmol/sec e $r_2 = 8.7$ l/mmol/sec. La rilassività mostra una dipendenza lievemente inversamente proporzionale alla forza del campo magnetico.

L'EOB-DTPA forma con lo ione paramagnetico gadolinio un complesso stabile con stabilità termodinamica estremamente elevata ($\log K_{Gd} = 23,46$). Il Gd-EOB-DTPA è un composto idrofilo e altamente idrosolubile, con un coefficiente di ripartizione tra l'n-butanol e il tampone a pH 7.6 di circa 0.011. A causa della sua porzione etossibenzilica lipofila, il gadoxetato disodico ha un meccanismo d'azione bifasico: prima si distribuisce nello spazio extracellulare con un'iniezione in bolo e successivamente è captato selettivamente dagli epatociti.

La rilassività r_1 nel tessuto epatico è 16.6 l/mmol/sec (a 0.47 T) risultante in un aumento della intensità del segnale del tessuto epatico. Successivamente il gadoxetato disodico è escreto nella bile.

Le lesioni con funzione degli epatociti nulla o minima (cisti, metastasi, la maggior parte dei carcinomi epatocellulari) non accumuleranno Primovist. I carcinomi epatocellulari ben differenziati possono contenere epatociti funzionanti e possono mostrare una certa intensificazione nella fase epatocitaria. Sono pertanto necessari ulteriori dati clinici a supporto della corretta resa diagnostica dell'esame.

La sostanza non mostra alcuna interazione inibitoria significativa con gli enzimi a concentrazioni clinicamente rilevanti.

- Diagnostica per immagini

Dopo l'iniezione in bolo di Primovist, l'imaging dinamico durante le fasi arteriosa, portale e di equilibrio utilizza il diverso pattern temporale di intensificazione di differenti lesioni epatiche come base per la caratterizzazione radiologica della lesione.

L'intensificazione del parenchima epatico durante la fase epatocitaria rappresenta un valido ausilio per l'identificazione del numero, della distribuzione segmentale, della visualizzazione e della delimitazione delle lesioni del fegato, migliorandone anche il rilevamento. Il pattern differenziale intensificazione/washout delle lesioni epatiche contribuisce ad acquisire informazioni dalla fase dinamica.

La fase ritardata (epatocitaria) può essere indagata 20 minuti dopo l'iniezione con una finestra di imaging della durata di almeno 120 minuti. I risultati degli studi clinici relativi all'efficacia diagnostica e tecnica evidenziano un minimo miglioramento a 20 minuti dopo l'iniezione rispetto a quelli a 10 minuti dopo l'iniezione.

La finestra di imaging si riduce a 60 minuti nei pazienti che richiedono l'emodialisi e nei pazienti con valori elevati di bilirubina (> 3 mg/dl).

L'escrezione epatica di Primovist ha come risultato l'intensificazione delle strutture biliari.

Le caratteristiche fisico-chimiche della soluzione pronta per l'uso di Primovist sono le seguenti:

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

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio osservazionale in 52 pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 mesi ed i 18 anni). I pazienti erano stati candidati ad un esame di risonanza magnetica del fegato con Primovist al fine di valutare lesioni focali epatiche sospette o note. Informazioni diagnostiche aggiuntive sono state ottenute quando le immagini di risonanza magnetica del fegato con e senza mezzo di contrasto sono state comparate con le immagini di risonanza magnetica senza mezzo di contrasto da sole. Sono stati riportati eventi avversi gravi, tuttavia nessuno di questi eventi è stato valutato dallo sperimentatore essere correlato a Primovist. A causa della natura retrospettiva e delle piccole dimensioni del campione di studio, non si possono fare conclusioni definitive circa l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

• Distribuzione

A seguito di somministrazione endovenosa, la curva concentrazione-tempo del Gd-EOB-DTPA è caratterizzata da un declino bi-esponenziale.

Il Gd-EOB-DTPA si distribuisce nello spazio extracellulare (volume di distribuzione allo stato stazionario pari a circa 0,21 l/kg).

La sostanza è scarsamente legata alle proteine plasmatiche (legame inferiore al 10%).

Il composto si diffonde attraverso la barriera placentare soltanto in misura limitata.

Gadoxetato disodico è un GdCA lineare. Gli studi hanno mostrato che, dopo esposizione ai GdCA, il gadolinio è trattenuto nell'organismo. Questo include la ritenzione nel cervello e in altri tessuti ed organi. Con i GdCA lineari, ciò può determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. L'aumento dell'intensità del segnale e i dati preclinici indicano che i GdCA lineari rilasciano gadolinio.

• Biotrasformazione

Il gadoxetato disodico non è metabolizzato

- Eliminazione

Il Gd-EOB-DTPA è eliminato in egual misura per via renale ed epatobiliare. L'emivita del Gd-EOB-DTPA è di circa 1 ora. La farmacocinetica è lineare fino ad una dose di 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

E' stata calcolata una clearance sierica totale (Cl_{tot}) di circa 250 ml/min, mentre la clearance renale (Cl_r) corrisponde a circa 120 ml/min.

- **Caratteristiche in popolazioni speciali di pazienti**

Pazienti anziani (65 anni o più)

A seguito delle modifiche fisiologiche della funzione renale con l'età, la clearance plasmatica del gadoxetato disodico si riduce da 210 ml/min nei soggetti non anziani a 163 ml/min nei soggetti anziani di 65 anni o più.

L'emivita terminale e l'esposizione sistemica è più alta negli anziani (2,3 h e 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, rispetto a 1,6 h e 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ rispettivamente). L'escrezione renale è completa dopo 24 h in tutti i pazienti senza differenze tra i soggetti sani, anziani e non anziani.

Compromissione renale e/o epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, si è osservato un incremento da lieve a moderato della concentrazione plasmatica, dell'emivita e dell'escrezione urinaria, nonché una riduzione dell'escrezione epatobiliare, rispetto ai soggetti con funzione epatica normale. Tuttavia, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'intensificazione del segnale epatico. Nei pazienti con funzione epatica gravemente compromessa, in particolare in quelli con livelli di bilirubina sierica elevati (> 3 mg/dl), la AUC è incrementata a 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ rispetto a 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ nel gruppo di controllo. L'emivita di eliminazione è incrementata a 2.6 h rispetto a 1.8 h nel gruppo di controllo. L'escrezione epatobiliare sostanzialmente scende a 5.7% della dose somministrata e l'intensificazione del segnale epatico è ridotta in questi pazienti.

Nei pazienti con insufficienza renale terminale l'AUC è aumentata di 6 volte a circa 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ e l'emivita terminale prolungata a circa 20 h. L'emodialisi aumenta la clearance del gadoxetato disodico (vedere paragrafo 4.4). In una sessione media di dialisi della durata di circa 3 ore che inizia un'ora dopo l'iniezione, viene eliminato circa il 30% della dose di gadoxetato disodico. Oltre alla rimozione attraverso l'emodialisi, una frazione significativa della dose di gadoxetato somministrata è escreta a livello biliare in questi pazienti come mostrato da una rivelazione media di circa il 50% nelle feci in 4 giorni (range da 24.6 a 74.0%, n=6 pazienti).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e subcronica, genotossicità e potenziale contatto sensibilizzante.

- Sicurezza cardiaca

E' stato osservato, mediante telemetria su cani coscienti, un modesto e transitorio prolungamento dell'intervallo QT alla dose più alta di 0,5 mmol/kg, che equivale a 20 volte quella umana. A concentrazioni elevate, il Gd-EOB-DTPA ha bloccato il canale HERG e ha prolungato la durata del potenziale d'azione di muscoli papillari di cavia isolati. Ciò indica la possibilità che Primovist possa indurre un prolungamento dell'intervallo QT se sovradosato.

Negli studi farmacologici di sicurezza non sono stati osservati effetti a carico di altri apparati.

- Tossicità riproduttiva e allattamento

In uno studio di embriotossicità condotto sul coniglio, è stato osservato un aumento del numero di perdite post-impianto e del tasso di aborti a seguito di somministrazione ripetuta di 2,0 mmol/kg di Gd-EOB-DTPA, pari a 25.9 volte (basata sulla superficie corporea) o a circa 80 volte (basata sul peso corporeo) la dose raccomandata nell'uomo.

Nei ratti che allattano, meno dello 0,5% della dose endovenosa somministrata (0,1 mmol/kg) del gadoksetato radiomarcato viene escreto nel latte. L'assorbimento dopo la somministrazione orale è molto basso nei ratti, dello 0,4%.

- Dati sugli animali giovani
- Studi di tossicità a dose singola e ripetuta in topi neonati e giovani non differivano qualitativamente da quelli osservati nei ratti adulti, ma i giovani sono più sensibili.
- Tolleranza locale

Sono state osservate reazioni di intolleranza locale solo dopo somministrazione intramuscolare di Gd-EOB-DTPA.

- Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Caloxetato trisodico

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

Sodio idrossido (per la correzione del pH)

Trometamolo

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni (siringa preriempita in vetro)

3 anni (siringa preriempita in plastica).

Il prodotto deve essere utilizzato subito dopo l'apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe in vetro: siringhe preriempite da 10 ml, composte da corpo in vetro incolore siliconato PhEur di tipo I, tappo in elastomero clorobutilico siliconato, capsula di chiusura in elastomero clorobutilico, adattatore Luer Lock in polisolfonato e cappuccio protettivo in polipropilene.

Siringhe in plastica: siringhe preriempite da 10 ml composte da un corpo in plastica incolore di polimero ciclo-olefinico con un tappo a sigillo di elastomero termoplastico, chiuso con un tappo a stantuffo bromobutilico siliconato

- Confezioni:

1, 5 e 10 x 5 ml (in siringhe preriempite da 10 ml)

1, 5 e 10 x 7,5 ml (in siringhe preriempite da 10 ml) (solo vetro)

1, 5 e 10 x 10 ml (in siringhe preriempite da 10 ml)

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Ispezione

Questo medicinale è una soluzione trasparente, da incolore a giallo pallido. Deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Primovist non deve essere utilizzato in caso di marcato scolorimento, in presenza di particelle o se il contenitore risulta difettoso.

- Manipolazione

Estrarre la siringa preriempita dalla confezione e prepararla per l'iniezione subito prima dell'esame.

Il cappuccio dell'ago deve essere rimosso dalla siringa preriempita immediatamente prima dell'uso.

- Smaltimento

Il prodotto non utilizzato o il materiale di rifiuto dovrebbero essere smaltiti in accordo con le normative locali.

L'etichetta adesiva di tracciabilità sulle siringhe preriempite va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizza documentazione elettronica, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere inseriti nella documentazione elettronica del paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. – Viale Certosa, 130 – 20156 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 siringa preriempita da 5 ml	AIC N. 037025018
5 siringhe preriempite da 5 ml	AIC N. 037025020
10 siringhe preriempite da 5 ml	AIC N. 037025032
1 siringa preriempita da 7,5 ml	AIC N. 037025044
5 siringhe preriempite da 7,5 ml	AIC N. 037025057
10 siringhe preriempite da 7,5 ml	AIC N. 037025069
1 siringa preriempita da 10 ml	AIC N. 037025071
5 siringhe preriempite da 10 ml	AIC N. 037025083
10 siringhe preriempite da 10 ml	AIC N. 037025095
1 Siringa Preriempita In Plastica da 5 ml	AIC N. 037025196
5 Siringhe Preriempite In Plastica da 5 ml	AIC N. 037025208
10 Siringhe Preriempite In Plastica da 5 ml	AIC N. 037025210
1 Siringa Preriempite In Plastica da 10 ml	AIC N. 037025246
5 Siringhe Preriempite In Plastica da 10 ml	AIC N. 037025234

10 Siringhe Preriempite In Plastica da 10 ml AIC N. 037025222

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

25-10-2006/26-03-2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco