CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PRIMOVIST® 0,25 mmol/mL
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	0,25 mmol/mL
Presentación:	Estuche por una jeringuilla de vidrio incoloro precargada con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BAYER AG, Leverkusen, Alemania.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BAYER AG, Berlín, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-21-001-V08
Fecha de Inscripción:	5 de febrero de 2021
Composición:	
Cada mL contiene:	
Ácido gadoxético disódico (Gd-EOB-DTPA sal disódica) eq. a 0,25 mmol de Gd-EOB-DTPA sal disódica)	181,430 mg
Ácido caloxético, sal trisódica (Ca-EOB-DTPA) Trometamol Agua para inyección	
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Primovist está indicado para su uso intravenoso en imágenes de resonancia magnética (IRM) del hígado para detectar y caracterizar lesiones en pacientes con enfermedad hepática focal diagnosticada o sospechada.

Contraindicaciones:

PRIMOVIST está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a PRIMOVIST.

Precauciones:

Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF)

Los medios de contraste a base de gadolinio (MCBG) aumentan el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con una capacidad reducida para eliminar los fármacos. Evitar el uso de MCBG entre estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con la IRM sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a MCBG parece ser mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica y grave (TFG < 30 mL/min/1.73m^2), así como en los pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece ser menor en los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG de 30 a 59 mL/min/1.73m^2) y escaso, si es que lo hubiere, en los pacientes con enfermedad renal crónica leve (TFG de 60 a 89 mL/min/1.73m^2). La FSN puede desencadenar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos.

Examinar a los pacientes para detectar lesiones renales agudas y otras alteraciones que puedan reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (de horas a días) y generalmente reversible de la función renal; suele presentarse en el contexto de una cirugía, una infección grave, una lesión o una toxicidad mal inducida por fármacos. Es posible que los niveles de creatinina sérica y la TFG estimada no evalúen de forma fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. En el caso de los pacientes con riesgo de sufrir una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), estimar la TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar FSN están las dosis repetidas o superiores a las recomendadas de MCBG, así como tener cualquier grado de insuficiencia renal en el momento de la exposición. Registrar el MCBG específico y la dosis administrada a un paciente. En el caso de los pacientes con mayor riesgo de FSN, no exceder la dosis recomendada de PRIMOVIST y dejar que pase un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del fármaco antes de cualquier nueva administración. En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio inmediato de la hemodiálisis tras la administración de un MCBG para mejorar la eliminación del medio de contraste. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN.

Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas, que van de leves a graves, incluido el shock, tras la administración de PRIMOVIST.

Antes de la administración de PRIMOVIST, evaluar a todos los pacientes para detectar cualquier antecedente de reacción a los medios de contraste, asma bronquial y trastornos alérgicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a PRIMOVIST.

Administrar PRIMOVIST sólo en situaciones en las que se disponga rápidamente de personal capacitado y de terapias para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo personal capacitado en reanimación.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a PRIMOVIST se han producido en la media hora siguiente a su administración. Pueden producirse reacciones retardadas hasta varios días después de la administración de PRIMOVIST. Observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de PRIMOVIST.

Retención de gadolinio

El gadolinio se conserva durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los MCBG lineales causan más

retención que los MCBG macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con gadodiamida y gadoversetamida causando una mayor retención que otros agentes lineales gadoxetato disódico, gadopentetato de dimeglumina, gadobenato dimeglumina. La retención es más baja y similar entre las MCBG macrocíclicas gadoterato de meglumina, gadobutrol, gadoteridol.

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración de MCBG y la retención en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Existen informes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran sistemas orgánicos múltiples en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio.

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas y pediátricas, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un MCBG para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de MCBG, especialmente los estudios muy cercanos, cuando sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes con insuficiencia renal crónica, se ha observado una lesión renal aguda que a veces requiere diálisis con el uso de algunos MCBG. El riesgo de lesión renal aguda puede ser menor con Primovist debido a sus vías excretoras duales. No exceda la dosis recomendada; el riesgo de lesión renal aguda puede aumentar con dosis más altas que las recomendadas.

Extravasación y reacciones en el sitio de inyección

Asegurar el catéter y la permeabilidad venosa antes de la inyección de PRIMOVIST. La extravasación en los tejidos durante la administración de PRIMOVIST puede dar lugar a reacciones tisulares locales. Evitar estrictamente la administración intramuscular de PRIMOVIST ya que puede causar necrosis e inflamación de los miocitos.

Interferencia con pruebas de laboratorio

La determinación de hierro sérico utilizando métodos complexométricos (por ejemplo, el método de complejación de ferroceno) puede producir valores falsamente altos o bajos durante hasta 24 horas después del examen con Primovist debido a los excipientes de caloxetato trisódico.

Interferencia con la visualización de lesiones hepáticas

La insuficiencia renal o hepática severa puede afectar el rendimiento de la imagen de Primovist. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el contraste hepático se redujo notablemente y se atribuyó a niveles elevados de ferritina sérica. En pacientes con bilirrubina sérica anormalmente alta (> 3 mg/dl), se observó un contraste hepático reducido. Si se usa Primovist en estos pacientes, complete la MRI a más tardar 60 minutos después de la administración de Primovist y use un set de MRI sin contraste y con contraste emparejado para el diagnóstico.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Fibrosis Sistémica Nefrogénica (NSF)

Los medios de contraste a base de gadolinio (MCBG) aumentan el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con una capacidad reducida para eliminar los fármacos. Evitar el uso de MCBG entre estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con la IRM sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a MCBG parece ser mayor en los pacientes con

enfermedad renal crónica y grave (TFG < 30 mL/min/1.73m^2), así como en los pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece ser menor en los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG de 30 a 59 mL/min/1.73m^2) y escaso, si es que lo hubiere, en los pacientes con enfermedad renal crónica leve (TFG de 60 a 89 mL/min/1.73m^2). La FSN puede desencadenar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos.

Examinar a los pacientes para detectar lesiones renales agudas y otras alteraciones que puedan reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (de horas a días) y generalmente reversible de la función renal; suele presentarse en el contexto de una cirugía, una infección grave, una lesión o una toxicidad mal inducida por fármacos. Es posible que los niveles de creatinina sérica y la TFG estimada no evalúen de forma fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. En el caso de los pacientes con riesgo de sufrir una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), estimar la TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de desarrollar FSN están las dosis repetidas o superiores a las recomendadas de MCBG, así como tener cualquier grado de insuficiencia renal en el momento de la exposición. Registrar el MCBG específico y la dosis administrada a un paciente. En el caso de los pacientes con mayor riesgo de FSN, no exceder la dosis recomendada de PRIMOVIST y dejar que pase un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del fármaco antes de cualquier nueva administración. En el caso de los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio inmediato de la hemodiálisis tras la administración de un MCBG para mejorar la eliminación del medio de contraste. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN.

Reacciones de hipersensibilidad

En raras ocasiones se han producido reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas, que van de leves a graves, incluido el shock, tras la administración de PRIMOVIST.

Antes de la administración de PRIMOVIST, evaluar a todos los pacientes para detectar cualquier antecedente de reacción a los medios de contraste, asma bronquial y trastornos alérgicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a PRIMOVIST.

Administrar PRIMOVIST sólo en situaciones en las que se disponga rápidamente de personal capacitado y de terapias para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo personal capacitado en reanimación.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a PRIMOVIST se han producido en la media hora siguiente a su administración. Pueden producirse reacciones retardadas hasta varios días después de la administración de PRIMOVIST. Observar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de PRIMOVIST.

Retención de gadolinio

El gadolinio se conserva durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los MCBG lineales causan más retención que los MCBG macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con gadodiamida y gadoversetamida causando una mayor retención que otros agentes lineales gadoxetato disódico, gadopentetato de dimeglumina, gadobenato dimeglumina. La retención es más baja y similar entre las MCBG macrocíclicas gadoterato de meglumina, gadobutrol, gadoteridol.

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración de MCBG y la retención en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Existen informes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran sistemas orgánicos múltiples en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio.

Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas y pediátricas, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un MCBG para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de MCBG, especialmente los estudios muy cercanos, cuando sea posible.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes con insuficiencia renal crónica, se ha observado una lesión renal aguda que a veces requiere diálisis con el uso de algunos MCBG. El riesgo de lesión renal aguda puede ser menor con Primovist debido a sus vías excretoras duales. No exceda la dosis recomendada; el riesgo de lesión renal aguda puede aumentar con dosis más altas que las recomendadas.

Extravasación y reacciones en el sitio de inyección

Asegurar el catéter y la permeabilidad venosa antes de la inyección de PRIMOVIST. La extravasación en los tejidos durante la administración de PRIMOVIST puede dar lugar a reacciones tisulares locales. Evitar estrictamente la administración intramuscular de PRIMOVIST ya que puede causar necrosis e inflamación de los miocitos.

Interferencia con pruebas de laboratorio

La determinación de hierro sérico utilizando métodos complexométricos (por ejemplo, el método de complejación de ferroceno) puede producir valores falsamente altos o bajos durante hasta 24 horas después del examen con Primovist debido a los excipientes de caloxetato trisódico.

Interferencia con la visualización de lesiones hepáticas

La insuficiencia renal o hepática severa puede afectar el rendimiento de la imagen de Primovist. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el contraste hepático se redujo notablemente y se atribuyó a niveles elevados de ferritina sérica. En pacientes con bilirrubina sérica anormalmente alta (> 3 mg/dl), se observó un contraste hepático reducido. Si se usa Primovist en estos pacientes, complete la MRI a más tardar 60 minutos después de la administración de Primovist y use un set de MRI sin contraste y con contraste emparejado para el diagnóstico.

Efectos indeseables:

Las siguientes reacciones adversas graves se discuten en otra parte del etiquetado:

La fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Reacciones de hipersensibilidad

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos realizados con un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas de los ensayos clínicos realizados con otro medicamento; además, es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición a PRIMOVIST en 1,989 sujetos cuya mayoría (1,581 sujetos) recibió la dosis recomendada. En general, el 59% de los sujetos eran hombres y la distribución étnica era de un 64% de caucásicos, un 22% de asiáticos, un 3% de hispanos, un 2% de negros y un 0.5% de sujetos de otros grupos étnicos. La edad media era de 57 años (rango de edad de 19 a 84 años).

En general, el 4% de los sujetos reportaron una o más reacciones adversas tras la administración de PRIMOVIST. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 0.5%) asociadas al uso de PRIMOVIST fueron náuseas, dolor de cabeza, sensación de calor, mareos y dolor de espalda. Las reacciones adversas fueron predominantemente de gravedad leve a moderada.

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 0.1% de los sujetos tratados con PRIMOVIST.

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacción	**Tasa (%)** **n = 1581**
Náusea	1.1
Cefalea	1.1
Sensación de calor	0.8
Mareo	0.6
Dolor de espalda	0.6
Vómitos	0.4
Presión arterial aumentada	0.4
Reacciones en el sitio de inyección (dolor, ardor, sensación de frío, extravasación, irritación)	0.4
Disgeusia	0.4
Parestesia	0.3
Rubefacción	0.3
Parosmia	0.3
Prurito (generalizado, ojos)	0.3
Erupción	0.3
Trastornos respiratorios (disnea, dificultad para respirar)	0.2
Fatiga	0.2
Dolor torácico	0.1
Vértigo	0.1
Boca seca	0.1

Escalofrío	0.1
Sensación anormal	0.1

Las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia < 0.1% en los sujetos que recibieron PRIMOVIST incluyen: temblor, acatisia, bloqueo de rama, palpitaciones, molestias orales, hipersecreción salival, erupción maculopapular, hiperhidrosis, malestar y malestar general.

Se notificó una elevación de los valores de hierro sérico y de los valores de laboratorio de la bilirrubina sérica en menos del 1% de los pacientes tras la administración de PRIMOVIST. Los valores no superaron más de 3 veces los valores de referencia y volvieron a éstos en un plazo de 1 a 4 días.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de PRIMOVIST. Dado que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por parte de una población de tamaño indefinido, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos y palidez)
Taquicardia
Inquietud
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Se han notificado eventos adversos de aparición y duración variable tras la administración de MCBG. Estos incluyen fatiga, astenia, síndromes de dolor y grupos heterogéneos de síntomas en el aparato neurológico, cutáneo y osteomuscular.
Cutáneos: Placas asociadas con el gadolinio

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de Primovist es 0.1 ml/kg de peso corporal (0.025 mmol/kg de peso corporal).

Manejo y administración del fármaco

Utilizar una técnica estéril al preparar y administrar PRIMOVIST.

Inspeccionar visualmente PRIMOVIST, en su presentación de envase de dosis única (jeringa precargada), para detectar partículas y decoloración antes de su administración. No utilizar la solución si presenta descoloración o partículas extrañas.

Utilizar PRIMOVIST inmediatamente después de obtener la dosis adecuada de la jeringa precargada. Desechar cualquier porción no utilizada de una jeringa precargada de PRIMOVIST.

Administrar PRIMOVIST sin diluir como inyección intravenosa a una velocidad recomendada de 1 mL a 2 mL por segundo.

No mezclar PRIMOVIST con otros medicamentos y no administrar PRIMOVIST en la misma vía intravenosa simultáneamente con otros medicamentos.

Lavar la cánula intravenosa con una solución salina normal después de la inyección de PRIMOVIST.

El diagnóstico por imágenes puede comenzar inmediatamente después de la administración de PRIMOVIST

Imágenes

Las lesiones hepáticas se detectan y caracterizan con la IRM previa al contraste y la IRM con PRIMOVIST obtenida durante las fases de imagen dinámica y hepática. Realizar una resonancia magnética previa al contraste, inyectar PRIMOVIST y comenzar la obtención de imágenes dinámicas aproximadamente 15-25 segundos después de completar la inyección. La imagen dinámica consiste en las fases arterial, en fase portovenosa (aproximadamente 60 segundos después de la inyección) y de equilibrio sanguíneo (aproximadamente 120 segundos).

Iniciar la fase de obtención de imágenes de los hepatocitos aproximadamente 20 minutos después de la inyección. Las imágenes de la fase hepatocitaria pueden realizarse hasta 120 minutos después de la inyección.

Los niveles intrínsecos elevados de bilirrubina (>3 mg/dL) o de ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de PRIMOVIST. Realizar las imágenes de RM a más tardar 60 minutos después de la administración de PRIMOVIST a los pacientes con estas anomalías de laboratorio, incluyendo a los pacientes que tienen niveles elevados de ferritina debido a la hemodiálisis.

Las lesiones sin función hepatocítica o con una función mínima (quistes, metástasis y la mayoría de los carcinomas hepatocelulares) no suelen acumular PRIMOVIST. El carcinoma hepatocelular bien diferenciado puede contener hepatocitos funcionales y puede mostrar cierto realce en la fase de imagen del hepatocito. Por lo tanto, se necesita información clínica adicional para sustentar el diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interferencia con pruebas de laboratorio

La determinación del hierro sérico mediante métodos complejométricos (por ejemplo, el método de complejación del ferroceno) puede dar lugar a valores falsamente altos o bajos hasta 24 horas después del examen con PRIMOVIST debido a los excipientes de caloxetato trisódico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen de riesgos

Se ha demostrado que los MCBG atraviesan la placenta humana y provocan la exposición del feto y la retención de gadolinio. Los datos obtenidos de humanos sobre la asociación entre los MCBG y los resultados adversos en fetos son limitados y no concluyentes *(véase Datos).* En estudios de reproducción animal, no se observó teratogenicidad con la administración intravenosa diaria repetida de gadoxetato disódico a ratas durante la organogénesis a dosis de hasta 32 veces la dosis única recomendada en humanos; sin embargo, se observó un aumento de la pérdida preimplantatoria a dosis 3.2 veces superiores a la dosis única en humanos. Se observó una pérdida posterior a la implantación con la administración intravenosa diaria repetida de gadoxetato disódico a conejos en los días de gestación 6 a 18 a dosis 26 veces superiores a la dosis única recomendada en humanos *(véase Datos).* Debido a los riesgos potenciales del gadolinio para el feto, utilizar PRIMOVIST sólo si la obtención de imágenes es esencial durante el embarazo y no puede postergarse.

El riesgo de fondo en la población general de EE. UU. de presentar defectos congénitos importantes es del 2 al 4%, mientras que el de aborto espontáneo es del 15 al 20% de los embarazos reconocidos clínicamente.

Datos

Datos obtenidos de humanos

Se visualiza un realce del contraste en la placenta y los tejidos fetales después de la administración materna de MCBG.

Los estudios de cohortes y los reportes de casos sobre la exposición a los MCBG durante el embarazo no han reportado una asociación clara entre los MCBG y los efectos adversos en los neonatos expuestos. Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se comparó a mujeres embarazadas que se sometieron a IRM con MCBG frente a aquellas que no lo hicieron, reportó una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el grupo en el que se realizaron IRM con MCBG. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con IRM sin contraste y la falta de información sobre indicación materna para IRM. En general, estos datos impiden una evaluación fiable del riesgo potencial de desenlaces adversos fetales con el uso de MCBG durante el embarazo.

Datos de animales

Retención de gadolinio

Los MCBG administrados a primates no humanos preñadas (0.1 mmol/kg en los días gestacionales 85 y 135) producen una concentración medible de gadolinio en las crías en huesos, cerebro, piel, hígado, riñón y bazo durante al menos 7 meses. Los MCBG administrados a ratones preñadas (2 mmol/kg diarios en los días gestacionales 16 a 19) producen concentraciones medibles de gadolinio en las crías en hueso, cerebro, riñón, hígado, sangre, músculos y bazo al mes de edad posnatal.

Toxicología reproductiva

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva y de desarrollo en ratas y conejos. El gadoxetato disódico no fue teratogénico cuando se administró por vía intravenosa durante la organogénesis a ratas preñadas en dosis hasta 32 veces superiores a la dosis única recomendada para humanos (en mmol/m^2). Sin embargo, se observó un aumento de la pérdida de preimplantación con una dosis 3.2 veces superior a la recomendada en humanos (en mmol/m^2). En comparación con los controles no tratados, las tasas de pérdida y absorción posterior a la implantación aumentaron y el tamaño de la camada disminuyó cuando las conejas preñadas recibieron gadoxetato disódico en dosis 26 veces superiores a la dosis única recomendada en humanos (en mmol/m^2). Esto ocurrió sin evidencia de toxicidad materna. Dado que los animales preñados recibieron dosis diarias repetidas de gadoxetato disódico, su exposición global fue significativamente mayor que la que se obtiene con la dosis única estándar administrado en humanos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de gadoxetato disódico en la leche humana, los efectos del fármaco en un lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. Sin embargo, los datos publicados sobre la lactancia de otros MCBG informan que entre el 0.01 y el 0.04% de la dosis de gadolinio recibida por la madre está presente en la leche materna y que la absorción gastrointestinal de MCBG en el lactante es limitada. En los estudios de lactancia en ratas con [^{153}Gd] gadoxetato disódico, menos del 0.5% de la radiactividad total administrada se transfirió a la cría lactante.

Consideraciones clínicas

Una mujer en periodo de lactancia puede considerar la interrupción de la misma y la extracción y desecho de la leche materna hasta 10 horas después recibir PRIMOVIST para minimizar la exposición del lactante.

Datos

Datos de animales

En ratas lactantes a las que se les administró 0.1 mmol/kg de [^{153}Gd] gadoxetato disódico, menos del 0.5% de la radiactividad total administrada se transfirió a los neonatos a través de la leche materna, en su mayoría en un plazo de 2 horas.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han descrito hasta el momento.

Sobredosis:

La dosis máxima estudiada en imágenes de RM fue de 0.4 mL/kg (0.1 mmol/kg) de peso corporal y se toleró de forma similar a las dosis inferiores. En caso de sobredosis inadvertida en pacientes con función renal y/o hepática gravemente deteriorada, PRIMOVIST puede eliminarse parcialmente mediante hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: V08CA10

Grupo Farmacoterapéutico: Varios, Medios de contraste, Medios de contraste para imágenes de resonancia magnética, Medios de contraste paramagnético.

El EOB-DTPA forma un complejo estable con el ion de gadolinio paramagnético con una estabilidad termodinámica de log KGdL=-23.46. El gadoxetato disódico es un compuesto hidrofílico altamente soluble en agua con una fracción lipófila, el grupo etoxibencil (EOB). El gadoxetato disódico muestra una unión débil (<10%) y transitoria a las proteínas y la relaxividad en plasma es de aproximadamente 8.7 L/mmol/seg a pH 7, 39°C y 0.47 T.

El gadoxetato disódico es captado selectivamente por los hepatocitos lo que provoca un aumento de la intensidad de la señal en el tejido hepático.

PRIMOVIST presenta un modo de acción bifásico: primero, distribución en el espacio extracelular tras la inyección y, posteriormente, captación selectiva por los hepatocitos (y excreción biliar) debido a la fracción lipófila (EOB).

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Distribución

Tras la administración intravenosa, el perfil temporal de la concentración plasmática de gadoxetato disódico se caracteriza por un descenso biexponencial. El volumen de distribución total de gadoxetato disódico en estado de equilibrio es de aproximadamente 0.21 L/kg (espacio extracelular); la unión a proteínas plasmáticas es inferior al 10%. Tras la administración de MCBG, el gadolinio está presente durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos.

Eliminación

El gadoxetato disódico se elimina por igual por vía renal y hepatobiliar. Se ha observado que la semivida de eliminación terminal media de gadoxetato disódico (0.01 a 0.1 mmol/kg) en voluntarios sanos de 22 a 39 años es de 0.91 a 0.95 horas. La depuración parecía disminuir ligeramente con el aumento de la edad. La farmacocinética es lineal hasta una dosis de 0.4 mL/kg (0.1 mmol/kg), que es 4 veces la dosis recomendada.

La depuración sérica total (Cl_{tot}) fue de 250 mL/min, mientras que la depuración renal (Cl_r) corresponde a unos 120 mL/min, un valor similar a la tasa de filtración glomerular en sujetos sanos.

Metabolismo

El gadoxetato disódico no se metaboliza.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Modo de suministro

Primovist se suministra en jeringas precargadas de 10ml de vidrio tipo I con tapón de goma de butilo clorado.

Almacenamiento y manejo

Consérvese a temperatura no mayor a 30°C.

PRIMOVIST es una solución lista para su uso único. Inspeccionar visualmente PRIMOVIST para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. No utilizar la solución si presenta descoloración o partículas extrañas. El tapón de goma no debe perforarse más de una vez. Utilice PRIMOVIST inmediatamente después de abrirlo. Las porciones no utilizadas deben desecharse.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto de 2023.