

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Primovist® PFS 0,25 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει 0,25 mmol gadoxetate disodium (GdEOBDTPA disodium) που ισοδυναμεί με 181,43 mg gadoxetate disodium.

1 προγεμισμένη σύριγγα με 5,0 ml διαλύματος περιέχει 907 mg disodium,

1 προγεμισμένη σύριγγα με 7,5 ml διαλύματος περιέχει 1361 mg disodium,

1 προγεμισμένη σύριγγα με 10,0 ml διαλύματος περιέχει 1814 mg disodium.

Περιέχει 11,7 mg νατρίου / ml

Για πλήρη λίστα των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα, προγεμισμένη σύριγγα:

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Primovist® PFS ενδείκνυται για την ανίχνευση εστιακών ηπατικών βλαβών και παρέχει πληροφορίες για το χαρακτηρισμό βλαβών στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού T1 επιπέδου (MRI).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαγνωστική χρήση μόνο μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Τρόπος χορήγησης

Το Primovist® PFS είναι ένα έτοιμο προς χρήση υδατικό διάλυμα που χορηγείται αδιάλυτο ενδοφλεβίως σε έγχυση εφόδου (bolus) με ρυθμό ροής περίπου 2 ml/sec. Μετά την ένεση του μέσου σκιαγραφικής αντίθεσης πρέπει να γίνεται έκπλυση του ενδοφλέβιου καθετήρα με στείρο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Για λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την σκιαγράφιση ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1.

Για επιπρόσθετες οδηγίες βλ. παράγραφο 6.6.

##### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση Primovist® PFS είναι:

##### Ενήλικες:

0,1 ml Primovist® PFS ανά kg σωματικού βάρους.

##### Επαναλαμβανόμενη χορήγηση:

Δεν υπάρχουν κλινικές πληροφορίες για την επαναλαμβανόμενη χορήγηση Primovist® PFS.

##### Επιπρόσθετες πληροφορίες για τις ειδικές ομάδες ασθενών

Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Η χρήση του Primovist® PFS θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος εκτός και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του Primovist® PFS δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει 0,025 mmol/kg σωματικού βάρους. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από μία δόση κατά τη διάρκεια μίας απεικόνισης. Λόγω έλλειψης πληροφοριών σε επαναλαμβανόμενες

2

χορηγήσεις, οι ενέσεις Primovist® PFS δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός και αν το διάστημα μεταξύ των ενέσεων είναι τουλάχιστον 7 ημέρες.

35

17

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας

35

17

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Primovist® PFS δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Συνεπώς, η χρήση του Primovist® PFS σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν συστήνεται.

35

17

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να τηρούνται οι συνήθειες προφυλάξεις ασφαλείας για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού, π.χ. αποκλεισμός καρδιακών βηματοδοτών και σιδηρομαγνητικών εμφυτευμάτων.

Οι διαγνωστικές διαδικασίες που περιλαμβάνουν τη χρήση μέσων σκιαγραφικής αντίθεσης πρέπει να διεξάγονται υπό τις οδηγίες γιατρού που έχει κατάλληλη εκπαίδευση και πλήρη γνώση της σχετικής διαδικασίας.

Μετά την ένεση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 30 λεπτά, καθώς η εμπειρία έχει καταδείξει ότι η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση μέσων σκιαγραφικής αντίθεσης εμφανίζεται εντός αυτού του χρονικού διαστήματος.

- Επηρεασμένη νεφρική λειτουργία

**Πριν από τη χορήγηση του Primovist® PFS συνιστάται όλοι οι ασθενείς να εξετάζονται για νεφρική δυσλειτουργία κάνοντας εργαστηριακούς ελέγχους.**

Υπάρχουν αναφορές όπου Νεφρογενής Συστηματική Ίνωση (NSF) σχετίζεται με την χρήση μερικών gadolinium-που περιέχονται σε σκιαγραφικούς παράγοντες σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση ήπατος βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο καθώς η πιθανότητα να προκύψει οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι υψηλή σε αυτή την ομάδα. Επειδή υπάρχει η πιθανότητα NSF να συμβεί με το Primovist® PFS, θα πρέπει επομένως να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος εκτός και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI.

Αιμοκάθαρση σύντομα μετά τη χορήγηση του Primovist® PFS ίσως είναι χρήσιμη στην απομάκρυνση του Primovist® PFS από το σώμα.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις να υποστηρίζουν την έναρξη αιμοκάθαρσης για την αποτροπή ή τη θεραπεία του NSF σε ασθενείς που δε υποβάλλονται ήδη σε αιμοκάθαρση.

35

17

Ηλικιωμένοι

Καθώς η νεφρική κάθαρση του gadoxetate μπορεί να ελαττωθεί στους ηλικιωμένους, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εξετάζονται οι ασθενείς 65 ετών και άνω για νεφρική δυσλειτουργία.

35

17

Ασθενείς με καρδιαγγειακή πάθηση

Σε ασθενείς με σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα το Primovist® PFS πρέπει να χορηγείται με προσοχή, λόγω των πολύ περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν διαθέσιμα μέχρι σήμερα.

Το Primovist® PFS δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μη ρυθμισμένη υποκαλιαιμία.

Το Primovist® PFS πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς

- με γνωστό συγγενές σύνδρομο επιμήκυνσης του QT διαστήματος ή με οικογενειακό ιστορικό συγγενούς συνδρόμου επιμήκυνσης του QT διαστήματος
- με γνωστό ιστορικό αρρυθμιών κατά τη διάρκεια λήψης φαρμάκων που παρατείνουν την καρδιακή επαναπόλωση
- που λαμβάνουν κάποιο φάρμακο, το οποίο είναι γνωστό ότι παρατείνει την καρδιακή επαναπόλωση, π.χ. αντιαρρυθμικό φάρμακο τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη).

Το Primovist® PFS μπορεί να προκαλέσει παροδική επιμήκυνση του QT διαστήματος σε μεμονωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 1\* Υπερευαισθησία

Είναι γνωστό ότι αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του αλλεργικού shock, αποτελούν σπάνια συμβάντα μετά από χορήγηση μέσω σκιαγραφικής αντίθεσης, με βάση το γαδολίνιο στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI). Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις εμφανίζονται εντός μισής ώρας μετά από τη χορήγηση των μέσω σκιαγραφικής αντίθεσης. Εντούτοις, σε σπάνιες περιπτώσεις, όπως και με άλλα μέσα σκιαγραφικής αντίθεσης αυτής της κατηγορίας, είναι δυνατόν να εμφανιστούν καθυστερημένες αντιδράσεις μετά από ώρες ή ακόμα και ημέρες. Φάρμακα για τη θεραπεία υπερευαισθησίας καθώς και διασφάλιση άμεσης διαθεσιμότητας επαρκών μέτρων επειγυσιών καταστάσεων, όπου απαιτείται, είναι απαραίτητα.

Ο κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας είναι υψηλότερος στην περίπτωση που:

- Υπάρχει προηγούμενη αντίδραση σε μέσο σκιαγραφικής αντίθεσης
- Υπάρχει ιστορικό βρογχικού άσθματος
- Υπάρχει ιστορικό αλλεργικών διαταραχών

Σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση (ιδιαίτερα με ιστορικό των προαναφερθέντων καταστάσεων) η απόφαση να χρησιμοποιηθεί το Primovist® PFS πρέπει να ληφθεί μετά από προσεκτική αξιολόγηση της αναλογίας κινδύνου/οφέλους.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να είναι εντονότερες σε ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές, ιδιαίτερα σε παρουσία βρογχικού άσθματος. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ασθενείς που λαμβάνουν β-αποκλειστές μπορεί να είναι ανθεκτικοί στην τυπική αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας με β-αγωνιστές.

Σε περίπτωση που παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η ένεση του μέσου σκιαγραφικής αντίθεσης πρέπει να διακοπεί αμέσως.

#### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Τοπική δυσανεξία

Η ενδομυϊκή χορήγηση μπορεί να προκαλέσει αντιδράσεις τοπικής δυσανεξίας συμπεριλαμβανομένης της εστιακής νέκρωσης και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται αυστηρά (βλ. παράγραφο 5.3.).

#### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 11,7 mg νατρίου ανά ml και η δόση είναι 0,1 ml/kg βάρους σώματος. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη από τους ασθενείς που ακολουθούν ελεγχόμενη διαίτα στο νάτριο.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Καθώς η μεταφορά του gadoxetate στο ήπαρ μπορεί να γίνει με την μεσολάβηση των μεταφορέων OATP, δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι οι αναστολείς OATP μπορούν να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις

φαρμάκων, μειώνοντας την ηπατική επίδραση σκιαγράφησης. Ωστόσο, δεν έχουν παρουσιαστεί κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θεωρία αυτή.

Μία μελέτη αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα έδειξε ότι συγχρόνηση της ερυθρομυκίνης δεν επηρέασε την αποτελεσματικότητα και τη φαρμακοκινητική του Primovist®. Δεν πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Παρεμβολή από αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ή φερριτίνης σε ασθενείς  
Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης ή φερριτίνης είναι δυνατόν να μειώσουν την ικανότητα ηπατικής απεικόνισης με το Primovist® PFS (βλ. παράγραφο 5.1).

<sup>35</sup><sub>17</sub> Παρεμβολή σε διαγνωστικές δοκιμασίες  
Ο προσδιορισμός σιδήρου στον ορό με χρήση συμπλοκομετρικών μεθόδων (π.χ. μέθοδος ανίχνευσης μέσω συμπλόκου Ferrrocine) μπορεί να δώσει ψευδείς τιμές για μέχρι 24 ώρες μετά την εξέταση με Primovist® PFS, λόγω του ελεύθερου παράγοντα δημιουργίας συμπλόκου που περιέχεται στο διάλυμα του μέσου σκιαγραφικής αντίθεσης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

##### <sup>35</sup><sub>17</sub> Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση του gadoxetate σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα έδειξαν τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή σε επαναλαμβανόμενες υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Primovist® PFS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί τη χρήση gadoxetate.

##### <sup>35</sup><sub>17</sub> Γαλουχία

Οι απεικονιστικοί παράγοντες που περιέχουν Gadolinium εκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε κλινικές δόσεις, δεν προβλέπονται επιπτώσεις στο νεογνό λόγω της μικρής ποσότητας που εκκρίνεται στο γάλα και της μικρής απορρόφησης από το γαστρεντερικό. Η συνέχιση ή η διακοπή του θηλασμού για περίοδο 24 ωρών μετά τη χορήγηση του Primovist® PFS θα πρέπει να είναι στη διακριτικότητα του γιατρού και της θηλάζουσας μητέρας.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μη σχετικό.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### <sup>35</sup><sub>17</sub> Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Primovist® PFS βασίζεται σε δεδομένα από 1.900 ασθενείς σε κλινικές δοκιμές, και από παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του.

Οι πιο συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λαμβάνουν Primovist® PFS είναι ναυτία, κεφαλαλγία, αίσθημα θερμότητας, αυξημένη αρτηριακή πίεση, πόνος στην ράχη και ζάλη.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν Primovist® PFS είναι το αναφυλακτικό σοκ.

Καθυστερημένες αλλεργικού τύπου αντιδράσεις (ώρες αργότερα έως και αρκετές ημέρες) έχουν εμφανιστεί σπάνια.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παροδικές και ήπιες έως μέτριας έντασης.

##### <sup>35</sup><sub>17</sub> Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν με το Primovist® PFS παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με το οργανικό σύστημα κατά MedDRA (έκδοση 12.1). Χρησιμοποιείται ο πιο κατάλληλος όρος MedDRA για να περιγράψει μία συγκεκριμένη αντίδραση και τα συνώνυμά του, καθώς και σχετιζόμενες καταστάσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την συχνότητά τους. Οι κατηγορίες συχνότητων προσδιορίζονται ως εξής: συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $1/100$ ), και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $1/1.000$ ). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν μόνο κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του και για τις οποίες δεν μπορούσε να εκτιμηθεί η συχνότητα, κατηγοριοποιούνται ως «μη γνωστές».

Σε κάθε ομαδοποιημένη συχνότητα, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες σε σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την παρακολούθηση του προϊόντος μετά την κυκλοφορία του σε ασθενείς που έλαβαν Primonist®.

Οργανικό Σύστημα (MedDrA)	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αντίδραση υπερευαισθησίας/αναφυλακτική (π.χ. shock, υπόταση, φαρυγγολαρυγγικό οίδημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου, ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, κοιλιακός πόνος, υπαισθησία, πταρμός, βήχας, ωχρότητα)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πονοκέφαλος	Ίλιγγος Ζάλη Δυσγευσία Παραίσθησία Παροσμία	Ακαθησία Τρόμος	Ανησυχία
Καρδιακές διαταραχές			Καρδιακός αποκλεισμός Αίσθημα παλμών	Ταχυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		Αύξηση αρτηριακής πίεσης Έξαψη		
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές		Αναπνευστικές διαταραχές (Δύσπνοια*, Αναπνευστική εξάντληση)		
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Έμετος Ξηροστομία	Ενόχληση στο στόμα Αυξημένη σιελόρροια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα Κνησμός*	Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα Αυξημένη εφίδρωση	
Διαταραχές του		Πόνος στη ράχη		

μυοσκελετικού και του συνδετικού ιστού				
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης		Πόνος στο στήθος Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ποικιλία ειδών)** Αίσθηση θερμότητας Ρίγος Αδυναμία Αίσθηση ασυνήθιστη	Δυσφορία Κακουχία	

\* Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και/ή θανατηφόρες περιπτώσεις. Αυτές οι αναφορές προήλθαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

\*\* κνησμός (γενικευμένος κνησμός, κνησμός στα μάτια)

\*\*\* Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ποικιλία ειδών αντιδράσεων) αποτελούνται από τους παρακάτω όρους: Εξαγγείωση στο σημείο της ένεσης, θερμότητα στο σημείο ένεσης, αίσθημα ψύχους στο σημείο ένεσης, ερεθισμός στο σημείο ένεσης, πόνος στο σημείο ένεσης.

#### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Περιγραφή των επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν εργαστηριακές μεταβολές όπως αυξημένος σίδηρος ορού, αυξημένη χολερυθρίνη, αύξηση των τρανσαμινασών του ήπατος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση αμυλάσης, πυουρία, υπεργλυκαιμία, αυξημένη λευκοματίνη ούρων, υπονατρίαμια, αυξημένος ανόργανος φώσφορος, μείωση λευκωμάτων ορού, λευκοκυττάρωση, υποκαλιαιμία, αυξημένη LDH. Η τακτική παρακολούθηση ΗΚΓ κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών κατέδειξε παροδική επιμήκυνση του διαστήματος QT σε ορισμένους ασθενείς χωρίς να συσχετίζονται με ανεπιθύμητα κλινικά συμβάντα.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις Νεφρογενούς Συστηματικής Ίνωσης (NSF) με το Primovist® PFS (βλ. παράγραφο 4.4).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας και δεν είναι δυνατός ο χαρακτηρισμός συμπτωμάτων.

Εφάπαξ δόσεις του Primovist® PFS έως 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) βάρους σώματος ήταν καλά ανεκτές.

Πραγματοποιήθηκαν κλινικές δοκιμές με χορήγηση μίας δόσης 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) σωματικού βάρους σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν συχνότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων αλλά δεν παρουσίασαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε περίπτωση ακούσιας χορήγησης υπερβολικής δόσης, ο ασθενής πρέπει να τεθεί υπό στενή παρακολούθηση που να περιλαμβάνει καρδιακή παρακολούθηση. Σε αυτή την περίπτωση είναι δυνατόν να προκληθούν επιμηκύνσεις του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Primovist® PFS μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Εντούτοις, δεν υπάρχει απόδειξη ότι η αιμοκάθαρση είναι κατάλληλη για την πρόληψη της Νεφρογενούς Συστηματικής Ίνωσης (NSF).

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παραμαγνητικά σκιαγραφικά μέσα, κωδικός ATC: V08 C A 10

#### <sup>35</sup>/<sub>17</sub> Μηχανισμός δράσης

Το Primovist® PFS είναι ένα παραμαγνητικό μέσο σκιαγραφικής αντίθεσης, για απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού.

Ως ενδιάμεσος παράγοντας για την επίτευξη του ενισχυμένου σκιαγραφικού αποτελέσματος, λειτουργεί το gadoxetate (Gd EOB DTPA), ένα ιονικό σύμπλοκο που αποτελείται από γαδολίνιο (III) και τον συνδέτη

oxybenzyl-diethylenetriamine-pentaacetic acid (EOB-DTPA). Όταν χρησιμοποιούνται ακολουθίες σάρωσης T1 προσανατολισμού σε απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου, η προκαλούμενη από ιόντα γαδολινίου μείωση του χρόνου χαλάρωσης πλέγματος ιδιοπεριστροφής (spin lattice) των διεγερμένων ατομικών πυρήνων οδηγεί σε αύξηση της έντασης του σήματος και συνεπώς σε αύξηση της σκιαγράφησης ορισμένων ιστών.

### <sup>35</sup><sub>17</sub> Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το gadoxetate disodium οδηγεί σε διακριτή βράχυνση των χρόνων χαλάρωσης, ακόμα και σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Σε pH 7, σε μαγνητικό πεδίο ισχύος 0,4 T και 40°C, η ενίσχυση του σήματος ( $r_1$ ) – η καθοριζόμενη από την επιρροή του χρόνου χαλάρωσης ιδιοπεριστροφής (spin lattice) ( $T_1$ ) των πρωτονίων στο πλάσμα – είναι περίπου 8,18 l/mmol/sec και η ενίσχυση του σήματος ( $r_2$ ) – η καθοριζόμενη από την επιρροή του χρόνου χαλάρωσης spin-spin ( $T_2$ ) – είναι περίπου 8,56 l/mmol/sec. Στα 1,5 T και 37°C, οι αντίστοιχες ενισχύσεις του σήματος στο πλάσμα είναι  $r_1 = 6,9$  l/mmol/sec και  $r_2 = 8,7$  l/mmol/sec. Η ενίσχυση του σήματος παρουσιάζει μία μικρή αντίστροφη εξάρτηση από την ισχύ του μαγνητικού πεδίου.

Το EOB-DTPA δημιουργεί ένα σταθερό σύμπλοκο με τα παραμαγνητικά ιόντα γαδολινίου με ιδιαίτερα υψηλή θερμοδυναμική σταθερότητα ( $\log K_{\text{Gd}} = -23,46$ ). Το Gd-EOB-DTPA είναι μία ιδιαίτερα υδατοδιαλυτή, υδρόφιλη ένωση με έναν συντελεστή διαλυτότητας μεταξύ n-butanol και ρυθμιστικού διαλύματος σε pH 7,6 περίπου 0,11.

Λόγω του λιπόφιλου τμήματος αιθοξυβενζυλίου, το gadoxetate disodium εμφανίζει διφασικό τρόπο δράσης: πρώτα, διανομή στον εξωκυττάριο χώρο μετά από εφάπαξ έγχυση (bolus) και επακόλουθα επιλεκτική λήψη από ηπατικά κύτταρα. Η ενίσχυση του σήματος  $r_1$  στον ηπατικό ιστό είναι 16,6 l/mmol/sec (στα 0,47T) με αποτέλεσμα αυξημένη ένταση του σήματος του ηπατικού ιστού. Ακολούθως, το gadoxetate disodium απεκκρίνεται στη χολή.

Βλάβες στις οποίες δεν υπάρχει ή υπάρχει ελάχιστη ηπατοκυτταρική λειτουργία (κύστεις, μεταστάσεις, η πλειοψηφία των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων) δεν συσσωρεύουν Primovist® PFS. Έντονα διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα είναι δυνατόν να περιέχουν ενεργά ηπατοκύτταρα και να παρουσιάσουν κάποια ενίσχυση στη φάση απεικόνισης ηπατοκυττάρων. Στην περίπτωση αυτή, απαιτούνται πρόσθετες κλινικές πληροφορίες για την υποστήριξη της ορθής διάγνωσης.

Η ουσία δεν εμφανίζει καμία σημαντική ανασταλτική αλληλεπίδραση με ένζυμα σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

### <sup>35</sup><sub>17</sub> Απεικόνιση

Μετά από εφάπαξ (bolus) έγχυση του Primovist® PFS, η δυναμική απεικόνιση κατά τη διάρκεια της αρτηριακής φάσης, της πυλαίας-φλεβικής φάσης και της φάσης εξισορρόπησης χρησιμοποιεί τα διαφορετικά σχήματα προσωρινής ενίσχυσης των διαφόρων βλαβών του ήπατος ως βάση για τον ακτινολογικό χαρακτηρισμό των βλαβών.

Η ενίσχυση του παρεγχύματος του ήπατος κατά τη διάρκεια της ηπατοκυτταρικής φάσης βοηθά στον προσδιορισμό του αριθμού, της τμηματικής κατανομής, της απεικόνισης και της οριοθέτησης των βλαβών του ήπατος, βελτιώνοντας έτσι τη δυνατότητα ανίχνευσης των βλαβών. Το διαφορικό σχήμα ενίσχυσης/εξασθένησης των βλαβών του ήπατος συνεισφέρει στις πληροφορίες από τη δυναμική φάση.

Η καθυστερημένη (ηπατοκυτταρική) φάση μπορεί να διερευνηθεί 20 λεπτά μετά την ένεση με ένα παράθυρο απεικόνισης διάρκειας τουλάχιστον 120 λεπτών. Τα αποτελέσματα διαγνωστικής και τεχνικής απόδοσης από τις κλινικές μελέτες δείχνουν ελάχιστη βελτίωση 20 λεπτά μετά την ένεση συγκριτικά με τα αποτελέσματα 10 λεπτά μετά την ένεση.

Το παράθυρο απεικόνισης μειώνεται σε 60 λεπτά σε ασθενείς που έχουν ανάγκη αιμοκάθαρσης και σε ασθενείς με αυξημένες τιμές χολερυθρίνης ( $> 3$  mg/dl).

Η ηπατική απέκκριση του Primovist® PFS έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της απεικόνισης των χολικών δομών.

Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του έτοιμου προς χρήση διαλύματος Primovist® PFS είναι τα ακόλουθα:

Ωσμωγραμμομοριακότητα στους 37 °C (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	688
Ιξώδες στους 37 °C (mPa·s)	1,19

Πυκνότητα στους 37 °C (g/ ml)	1,0881
pH	7,4

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### <sup>35</sup><sub>17</sub> Κατανομή

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, το χρονικό προφίλ συγκέντρωσης του Gd-EOB-DTPA χαρακτηριζόταν από δι-εκθετική μείωση.

Το Gd-EOB-DTPA κατανέμεται στον εξωκυτταρικό χώρο (όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 0,21 l/kg).

Η ουσία προκαλεί μόνο μικρή δέσμευση πρωτεΐνης (λιγότερο από 10%).

Το σύμπλοκο δεν διαπερνά τον άθικτο αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διαχέεται διαμέσου του πλακουντιακού φραγμού μόνο σε μικρό βαθμό.

<sup>35</sup><sub>17</sub>

### Μεταβολισμός

Το gadoxetate disodium δεν μεταβολίζεται.

### <sup>35</sup><sub>17</sub> Απέκκριση

Το Gd-EOB-DTPA απεκκρίνεται εξίσου μέσω της νεφρικής και της ηπατοχολικής οδού. Ο χρόνος ημιζωής του Gd-EOB-DTPA ήταν περίπου 1,0 ώρα. Η φαρμακοκινητική ήταν γραμμική ως προς τη δόση μέχρι τη δόση των 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

Καταγράφηκε ολική κάθαρση από τον ορό ( $Cl_{tot}$ ) περίπου 250 ml/min, ενώ η νεφρική κάθαρση ( $Cl_r$ ) αντιστοιχεί σε περίπου 120 ml/min.

### <sup>35</sup><sub>17</sub> Χαρακτηριστικά σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σύμφωνα με τις φυσιολογικές μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας με την ηλικία, η κάθαρση του gadoxetate disodium από το πλάσμα μειώθηκε από 210 ml/min στους μη ηλικιωμένους ασθενείς σε 163 ml/min σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και πάνω. Ο τελικός χρόνος ημιζωής και η συστηματική έκθεση ήταν υψηλότερη στους ηλικιωμένους (2,3 h και 197  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , σε σύγκριση με 1,6 h και 153  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , αντίστοιχα). Η νεφρική απέκκριση ολοκληρώθηκε μετά από 24 h σε όλους χωρίς καμία διαφορά μεταξύ των ηλικιωμένων και μη ηλικιωμένων υγιών ατόμων.

#### Νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρείται ελαφρά έως μέτρια αύξηση στη συγκέντρωση στο πλάσμα, στο χρόνο ημιζωής και στην ουρική απέκκριση. Παρατηρείται επίσης μειωμένη ηπατοχολική απέκκριση σε σύγκριση με ασθενείς με κανονική ηπατική λειτουργία. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην ενίσχυση των ηπατικών σημάτων. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ειδικά σε ασθενείς με παθολογικά υψηλά (> 3 mg/dl) επίπεδα χολερυθρίνης ορού, η AUC αυξήθηκε σε 259  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ , σε σύγκριση με 160  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  ην ομάδα ελέγχου. Ο χρόνος ημιζωής απέκκρισης αυξήθηκε σε 2,6 h σε σύγκριση με 1,8 h στην ομάδα ελέγχου. Η ηπατοχολική απέκκριση μειώθηκε σημαντικά σε 5,7 % της χορηγηθείσας δόσης και μειώθηκε η ενίσχυση του ηπατικού σήματος σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η AUC αυξήθηκε κατά 6 φορές σε περίπου 903  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$  και ο τελικός χρόνος ημιζωής παρατάθηκε σε περίπου 20 h. Η αιμοκάθαρση αύξησε την κάθαρση του gadoxetate disodium (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μία μέση συνεδρία αιμοκάθαρσης διάρκειας περίπου 3 ωρών, περίπου 30% της δόσης gadoxetate disodium αφαιρέθηκε με την αιμοκάθαρση ξεκινώντας από 1 ώρα μετά την έγχυση. Επιπρόσθετα της κάθαρσης μέσω αιμοκάθαρσης, ένα σημαντικό κλάσμα της χορηγηθείσας δόσης gadoxetate απεκκρίνεται από τη χολή σε αυτούς τους ασθενείς, όπως φαίνεται από μία μέση ανάκτηση περίπου 50% στα κόπρανα μέσα σε 4 ημέρες (κλίμακα 24,6 έως 74,0%, n=6 ασθενείς).



### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν δείχνουν ειδικό κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση τις συμβατικές μελέτες οξείας και υποχρόνιας τοξικότητας, γονοτοξικότητας και στην πιθανότητα ευαισθητοποίησης κατά την επαφή.

#### <sup>35</sup><sub>17</sub> Καρδιακή ασφάλεια

Σε τηλεμετρικές μετρήσεις σκύλων που είχαν τις αισθήσεις τους, παρατηρήθηκε μικρή και παροδική επιμήκυνση του διαστήματος QT στη μέγιστη υπό δοκιμή δόση των 0,5 mmol/kg, η οποία αντιστοιχεί σε 20 φορές της συνιστώμενης δόσης για τους ανθρώπους. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, το Gd-EOB-DTPA προκαλεί αποκλεισμό των διαύλων HERG και παρατείνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας σε απομονωμένους θηλοειδείς μύες της καρδιάς των ινδικών χοιριδίων (guinea pigs). Αυτό καταδεικνύει ότι το Primovist® PFS μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QT, όταν χορηγηθεί σε υπερβολική δόση. Δεν αναφέρθηκαν ευρήματα από μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας σε άλλα οργανικά συστήματα.

#### <sup>35</sup><sub>17</sub> Τοξικότητα αναπαραγωγής και γαλουχίας

Σε μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε κουνέλια, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός απολειών μετά την εμφύτευση καθώς και αυξημένος ρυθμός αποβολών μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, το οποίο αντιπροσωπεύει 25,9 φορές (με βάση το εμβαδό της επιφάνειας του σώματος) ή περίπου 80 φορές (με βάση το βάρος σώματος) τη συνιστώμενη δόση για τους ανθρώπους.

Σε θηλάζοντες αρουραίους, λιγότερο από 0,5 της ενδοφλέβια χορηγηθείσας δόσης (0,1 mmol/kg) ραδιενεργού επισημασμένου gadoxetate απεκκρίθηκε στο γάλα. Απορρόφηση μετά από του στόματος χορήγηση ήταν πολύ χαμηλή σε αρουραίους με 0,4%.

#### <sup>35</sup><sub>17</sub> Τοπική ανοχή

Αντιδράσεις τοπικής δυσανεξίας παρατηρήθηκαν μόνο μετά από ενδομυϊκή χορήγηση του Gd-EOB-DTPA.

#### <sup>35</sup><sub>17</sub> Καρκινογένεση

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογόνου επίδρασης.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Caloxetate acid, trisodium

Τρομεταμόλη

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση pH)

Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση pH)

Υδωρ για ενέσιμα

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένες σύριγγες χωρητικότητας 10 ml που αποτελούνται από άχρωμο σιλικονοποιημένο κύλινδρο από γυαλί τύπου I (PhEur), σιλικονοποιημένο πώμα εμβόλου χλωροβουτυλικού ελαστομερούς, ελαστικό κάλυμμα άκρου χλωροβουτυλικού ελαστομερούς, προσαρμογέα Luer Lock πολυσουλφόνης και καπάκι ασφαλείας πολυπροπυλενίου.

2\* Μεγέθη συσκευασίας:

- 1, 5 και 10 x 5 ml (σε προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml)
- 1, 5 και 10 x 7,5 ml (σε προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml)
- 1, 5 και 10 x 10 ml (σε προγεμισμένη σύριγγα των 10 ml)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

<sup>35</sup><sub>17</sub> Έλεγχος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση.

Το Primonist® PFS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση σοβαρής αλλοίωσης του χρώματος, εμφάνισης σωματιδιακής ύλης ή ελαττωματικού περιέκτη.

3\* Χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να αφαιρείται από τη συσκευασία και να προετοιμάζεται για την ένεση αμέσως πριν την εξέταση.

Το καπάκι του άκρου πρέπει να αφαιρείται από την προγεμισμένη σύριγγα αμέσως πριν τη χρήση.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Απόρριψη

Κάθε σκιαγραφικό μέσο που δεν χρησιμοποιήθηκε πρέπει να απορρίπτεται, σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις.

Η αποσπώμενη ετικέτα στις προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να επικολλάται πάνω στον φάκελο του ασθενή για να επιτρέπεται η ακριβής καταγραφή του απεικονιστικού παράγοντα gadolinium που χρησιμοποιείται. Θα πρέπει επίσης να καταγράφεται και η δόση που χρησιμοποιείται.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ABEE  
 Σωρού 18-20, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα  
 Τηλ.: 210 6187500  
 Τηλ. χωρίς χρέωση: 800 11 30 900

**Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο:**

Novagem Ltd  
 Τηλ. 00357 22747747

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

**ΕΛΛΑΔΑ:**

**ΚΥΠΡΟΣ:**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**ΕΛΛΑΔΑ:**

**ΚΥΠΡΟΣ:**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**