República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5808-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-59313629-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-59313629-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. en representación de la firma BAYER AG. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PRIMOVIST / GADOXETATO DISODICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / GADOXETATO DISODICO 181.430 mg / 1 ml; aprobada por Certificado Nº 57.729.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A. en representación de la firma BAYER AG. propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada PRIMOVIST / GADOXETATO DISODICO, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / GADOXETATO DISODICO 181.430 mg / 1 ml; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-43295220-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-43295545-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-43295779-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.729, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-59313629-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.06 22:36:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.06 22:36:19 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

PRIMOVIST®

GADOXETATO DISODICO

0,25 mmol/ml Solución Inyectable

Venta bajo receta Industria Alemana

COMPOSICION

Cada ml contiene 0,25 mmol de gadoxetato disódico (equivalentes a 181,43 mg de gadoxetato disódico) como principio activo.

Excipientes: cada ml contiene ácido caloxético (sal trisódica) 1mg; Trometamol 1,211 mg; Ácido clorhídrico 8,4 mg; Hidróxido sódico 0,264 mg; Agua para inyectables 901,195 mg.
Contiene 11,7 mg de sodio por ml.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyrctable

PRESENTACION

Jeringas precargadas

Contenido del envase:

1,5 y 10 x 5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)
1,5 y 10 x 7,5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)
1,5 y 10 x 10 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Fabricado por Bayer AG, 13342 Berlín, Alemania.
Importado y distribuido por BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652- (B1605EHD), Munro, Prov. Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.729
Lote:
Vencimiento:

OSMAN Gisela Mariel
CUIL 27316975009

FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43295220-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-59313629 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:53 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:52:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

PRIMOVIST®

GADOXETATO DISODICO

0,25 mmol/ml Solución Inyectable

Venta bajo receta Industria Alemana

COMPOSICION

Cada ml contiene 0,25 mmol de gadoxetato disódico (equivalentes a 181,43 mg de gadoxetato disódico) como principio activo.

Excipientes: cada ml contiene ácido caloxético (sal trisódica) 1mg; Trometamol 1,211 mg; Ácido clorhídrico 8,4 mg; Hidróxido sódico 0,264 mg; Agua para inyectables 901,195 mg.
Contiene 11,7 mg de sodio por ml.

1 jeringa precargada con 5 ml contiene 907 mg de gadoxetato disódico
1 jeringa precargada con 7,5 ml contiene 1361 mg de gadoxetato disódico
1 jeringa precargada con 10 ml contiene 1814 mg de gadoxetato disódico

INDICACIONES

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.
Primovist es un agente de contraste basado en gadolinio, para la obtención de imágenes de resonancia magnética del hígado ponderadas en T1.
En la obtención dinámica y retardada de imágenes, Primovist mejora la detección de lesiones hepáticas (por ejemplo, número, tamaño, distribución segmentaria y visualización), y proporciona información adicional con respecto a la clasificación y la caracterización de lesiones hepáticas focales, mediante lo cual se aumenta la confianza diagnóstica.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste paramagnéticos
Código ATC: V08CA10

Mecanismo de acción

Primovist es un agente de contraste paramagnético para la imagen por resonancia magnética.
El efecto de realce del contraste es mediado por gadoxetato, un complejo iónico compuesto de gadolinio (III) y el ligando ácido etoxibencil-dietilentriaminopentaacético (EOB-DTPA).
Cuando el escaneado ponderado en T_1- se usa en imagen de resonancia magnética protónica, el acortamiento, inducido por el ion gadolinio, del tiempo de relajación espín-látice de los núcleos atómicos excitados, lleva a un aumento de la intensidad de la señal y, por lo tanto, a un aumento de contraste de las imágenes en ciertos tejidos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos Farmacodinámicos

El gadoxetato disódico produce un acortamiento claro de los tiempos de relajación incluso a bajas concentraciones debido a su alta relaxividad. La relaxividad analizada *in vitro* en condiciones fisiológicas y concentraciones clínicas relevantes de gadoxetato disódico en campos magnéticos (1.5 y 3.0 T); se encuentra en el rango de 5.4-7.3 l/mmol/seg (consultar la Tabla 1).

Tabla 1. Rango de realxividades T1 (l/mmol/seg) de GBCA (gadolinium-based contrast agents: agentes de contraste con base de gadolinio) analizadas in vitro en condiciones fisiológicas en 1.5 3 T

	GBCA macrocíclicos				GBCA lineales			
Intensidad de campo (T)	Gadobutrol	Ácido gadotérico	Gadoteridol		Gadopentetato	Gadodiamida	Gadobenato	Gadoxetato
1.5	4.6 – 5.2	3.6 – 3.9	4.1 - 4.3		4.1 – 4.2	4.3 – 4.5	6.2 – 6.3	6.9 – 7.3
3.0	4.4 – 5.0	3.3 – 3.5	3.4 – 3.7		3.5 – 3.7	3.5 – 4.0	5.0 – 5.5	5.4 – 6.2

El etoxibencil-dietilentriaminopentaacetato forma un complejo estable con el ion paramagnético gadolinio con una estabilidad extremadamente alta *in vivo* e *in vitro* (la constante de estabilidad termodinámica: log KGdl = 23,46). El gadoxetato disódico es un compuesto muy hidrosoluble e hidrófilo, con un coeficiente de partición entre n-butanol y el amortiguador a pH 7,6 de aproximadamente 0,011.

La estabilidad del complejo de varios GBCA se ha analizado in vitro en condiciones fisiológicas. Las cantidades de iones gadolinio liberadas para el gadoxetato es bajo, lo cual demuestra la gran estabilidad del complejo de estos agentes en condiciones fisiológicas (consultar la Tabla 3).

Tabla 2. Liberación de gadolinio (Gd) después de 15 días en suero nativo humano (a pH 7.4 y 37 °C) y el índice inicial de la liberación de Gd determinado mediante un análisis HPLC-ICP-MS (high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry: cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo) (intervalo de confianza de 95% en paréntesis

Clase estructural del GBCA	**INN**	**Liberación de Gd3+ después de 15 días (%)**	**Índice inicial (%/día)**
Lineal no iónico	Gadoversetamida	21 (19-22) %	0.44 (0.40-0.51) %/d
	Gadodiamida	20 (17-20) %	0.16 (0.15-0.17) %/d
Lineal iónico	Gadopentetato de dimeglumina	1.9 (1.2-2.0) %	0.16 (0.12-0.36) %/d
	Gadobenato de dimeglumina	1.9 (1.3-2.1) %	0.18 (0.13-0.38) %/d

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

	Gadofosveset trisódico	1.8 (1.4-1.9) %	0.12 (0.11-0.18) %/d
	Gadoxetato disódico	1.1 (0.8-1.2) %	0.07 (0.05-0.08) %/d
Macrocíclico	Gadobutrol	Todas las medidas se encontraban por debajo del límite de cuantificación (es decir, < 0.1% después de 15 d)	
	Gadoteridol		
	Gadoterato de meglumina		

Debido al grupo lipófilo etoxibencilo, el gadoxetato disódico tiene un modo bifásico de acción: primero, distribución en el espacio extracelular después de la inyección en bolo y, posteriormente, captación selectiva por los hepatocitos. La relaxividad r1 en el tejido hepático es 16,6 l/(mmol.seg) (a 0,47 T) produciendo un aumento de la intensidad de la señal del tejido hepático.
Posteriormente, el gadoxetato disódico es excretado en la bilis.
La sustancia no muestra ninguna interacción inhibitoria significativa con enzimas a concentraciones clínicamente relevantes.

Eficacia y seguridad clínica

Estudios clínicos

Resonancia magnética del hígado ponderado en T1

Un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado (VALUE) comparó el impacto de la RM con Primovist, la RM con varios medios de contraste extra-celular (ECCM.MRI) y con tomografía computarizada con contraste (CE-CT) como modalidad de imagen inicial en pacientes con sospecha de cáncer colorrectal y metástasis de hígado (CRCLM). 360 pacientes con CRCLM sospechado fueron aleatorizados a una de las tres modalidades de imagen. La eficacia fue analizada en 342 pacientes (118, 112 y 112 con resonancia magnética con Primovist, ECCM-MRI o CE-CT, respectivamente). La confianza en el diagnóstico fue alta o muy alta en el 98.3% de los pacientes con RM-Primovist, 85.7% para ECCM-MRI y 65.2% para CE-CT. Ninguno de los pacientes (0%) a los que se les obtuvo imagen con RM-Primovist necesitaron imágenes del hígado adicionales para guiar las decisiones terapéuticas (en comparación con el 17.0 y 39.3% de los pacientes por ECCM-MRI y CE-CT, respectivamente). Los planes quirúrgicos fueron modificados durante la cirugía en el 27.3%, 32% y 47.1% de los pacientes en los grupos respectivos.
La interpretación diagnóstica en la RM con Primovist fue superior a ECCM-MRI y CE-CT como modalidad inicial de imagen. No se requirieron imágenes adicionales en el grupo de RM con Primovist y la comparación de los parámetros de eficacia diagnóstica demostraron superioridad diagnóstica de RM con Primovist.

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio farmacoepidemiológico prospectivo (PERI) para evaluar la magnitud del riesgo potencial de fibrosis nefrogénica sistémica (NFS por sus siglas en inglés) en pacientes con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

insuficiencia renal, 357 pacientes con varios grados de insuficiencia renal recibieron Primovist para obtener imágenes del hígado a dosis de 0.025 mmol/kg de peso corporal. Se le dio seguimiento a los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa durante dos años para buscar señales y síntomas de NSF. 186 pacientes (138 con insuficiencia renal moderada y 48 con insuficiencia renal severa) completaron el periodo de seguimiento de dos años. Ningún paciente desarrolló NSF. Adicionalmente, ninguna reacción adversa grave reportada durante el curso del estudio fue considerada relacionada con Primovist.
La eficacia fue evaluada en este estudio como objetivo secundario. En más de 86% de los sujetos con insuficiencia renal moderada a severa. El contraste realzado en la RM del hígado con Primovist dio como resultado una calidad de imagen “excelente” o “buena”, y confianza de “muy alta” o “alta” de los investigadores para hacer un diagnóstico. No se observaron diferencias en la eficacia en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con función renal normal.

Propiedades Farmacocinéticas

Introducción general

El gadoxetato disódico se comporta en el organismo como otros compuestos muy hidrófilos y biológicamente inertes, excretados por vía renal y hepatobiliar.

Absorción y Distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración plasmática y tiempo se caracteriza por una disminución biexponencial. El volumen total de distribución de gadoxetato disódico en estado estable es aproximadamente 0,21 l/kg (espacio extracelular). La unión a las proteínas plasmáticas es menor del 10%

Investigaciones en animales:

En las ratas, todos los GBCA entran al cerebro mediante la barrera hematoencefálica a un grado similar y muy bajo. En las ratas se ha demostrado que los GBCAs, incluyendo el gadoxetato, no la barrera hematoencefálica intacta y difunde a través de la barrera placentaria sólo en pequeño grado.
En las ratas lactantes, menos del 0,5% de la dosis administrada por vía intravenosa (0,1 mmol/kg) de gadoxetato marcado radioactivamente se excretó en la leche materna. La absorción después de la administración oral fue muy pequeña en ratas, con 0,4% de la dosis recuperada en la orina.

Presencia de gadolinio en el cerebro y el cuerpo:

Después de la administración de todos los GBCA, es posible que se detecten rastros de gadolinio en el cerebro, los huesos, la piel, el hígado, la orina y otros órganos y tejidos durante un periodo extendido de tiempo. Es posible que se detecten concentraciones más bajas con gadoxetato que con GBCA lineales, debido a la baja dosis y la eliminación dual única. Se ha observado una mayor intensidad de señal en imágenes potenciadas con T1 sin contraste en el cerebro, principalmente en el globo pálido y el núcleo dentado, después de múltiples

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

administraciones IV de GBCA principalmente lineales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Metabolismo

El gadoxetato disódico no es metabolizado.

Eliminación

Gadoxetato disódico es completamente excretado en cantidades iguales por vía renal y hepatobiliar en sujetos sanos.

Siete días después de la inyección intravenosa de gadoxetato, menos del 1% de la dosis administrada se encontró en los organismos de ratas y monos. De éste, la concentración mayor se encontró en el riñón y el hígado.

La media de la vida media de eliminación terminal de gadoxetato disódico (dosis 0,01 a 0,1 mmol/kg) observada en sujetos sanos fue de aproximadamente 1 hora.

La depuración sérica total (CL) fue 250 ml/min. La depuración renal (CLR) corresponde a unos 120 ml/min, un valor similar a la tasa de filtración glomerular en sujetos sanos.

Linealidad/ no linealidad

Gadoxetato disódico presenta farmacocinética lineal, es decir, los parámetros farmacocinéticos cambian de un modo proporcional a la dosis (p. ej., Cmáx, AUC) o son independientes de la dosis (p. ej., Vss, t1/2), hasta una dosis de 100 µmol/kg de peso corporal (0,4 ml/kg).

Información adicional en poblaciones especiales de pacientes

En un estudio de fase III con 0.1 ml por kg de peso corporal se comparó Primovist en sujetos con varios niveles de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia renal y hepática coexistente y sujetos sanos de diferentes grupos de edad, incluyendo ancianos.

- Sexo

La depuración total fue aproximadamente 20% menor en las mujeres (185 ml/min) que en los varones (236 ml/min).

- Población anciana (65 años y mayores)

De conformidad con los cambios fisiológicos de la función renal con la edad, la depuración plasmática de gadoxetato disódico se redujo desde 210 ml/min en sujetos no ancianos a 163 ml/min en sujetos ancianos de 65 años y mayores. La vida media terminal y la exposición sistémica fueron mayores en los ancianos (2,3 h y 197 µmol*h/l, respectivamente), en comparación con el grupo control (1,8 h y 160 µmol*h/l, respectivamente). La excreción renal fue completa después de 24 h en todos los sujetos, sin diferencia entre los sujetos sanos ancianos y no ancianos.

- Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada se observó un aumento del AUC hasta 237 µmol*h/l (comparado con 160 µmol*h/l en voluntarios sanos) y de la vida media terminal hasta

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

2,2 h (comparado con 1.76 h en voluntarios sanos). En los pacientes con insuficiencia renal terminal, el AUC aumentó hasta aproximadamente 6 veces y la vida media terminal se prolongó hasta unas 12 veces. Aproximadamente el 55% de la dosis administrada se recuperó en las heces en el periodo de observación de 6 días, la mayoría en 3 días.

- Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se observó un aumento ligero a moderado del AUC en plasma, de la vida media y la excreción urinaria, así como una disminución de la excreción hepatobiliar, en comparación con los sujetos sanos.
En los pacientes con insuficiencia hepática grave, especialmente en los pacientes con niveles anormalmente altos de bilirrubina en suero (> 3 mg/dl), el AUC aumentó hasta 259 µmol*h/l, en comparación con 160 µmol*h/l en el grupo control. La vida media de eliminación aumentó hasta 2.6 h, en comparación con 1,8 h en el grupo control. La excreción hepatobiliar disminuyó sustancialmente hasta 5,7% de la dosis administrada en estos pacientes.
Gadoxetato disódico puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada se recuperó en el dializado en una diálisis de 3 horas, empezando 1 hora después de la inyección. En el estudio en pacientes con insuficiencia renal terminal, el gadoxetato disódico fue eliminado casi completamente por diálisis y excreción biliar en el plazo de 6 días. Las concentraciones plasmáticas de gadoxetato disódico eran medibles hasta 72 horas post-administración en estos pacientes.

DATOS PRECLINICOS DE SEGURIDAD

Los datos clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad sistémica, genotoxicidad y potencial de sensibilización por contacto.

- Tolerancia sistémica

Los resultados de los estudios de tolerancia sistémica después de la administración diaria repetida por vía intravenosa no detectaron hallazgos que se opongan a la administración diagnóstica de Primovist al ser humano.
En base a los resultados de los estudios de toxicidad aguda en animales, no hay riesgo de intoxicación aguda cuando se usa Primovist.

- Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Los estudios de los efectos genotóxicos (pruebas de mutación génica, cromosómica y genómica) de Primovist *in vivo* e *in vitro* no dieron ninguna indicación de un potencial mutágeno.
No se realizaron estudios de evaluación del potencial tumorigénico de Primovist. Esto no se consideró necesario, pues Primovist no mostró propiedades genotóxicas y ningún efecto tóxico en los tejidos de crecimiento rápido. Además, Primovist sólo se administra normalmente una vez a un paciente para fines diagnósticos.

- Toxicología en la reproducción

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La administración intravenosa repetida de Primovist en estudios de desarrollo embriofetal causaron embriotoxicidad (aumento de la pérdida post-implantación) en conejos a dosis 25,9 veces (en base a la superficie corporal) u 80 veces superiores (en base al peso corporal) a la dosis única humana.
Primovist no fue embriotóxico cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a dosis 12,9 veces (conejo) o 32,4 veces (rata) la dosis única humana, en base a la superficie corporal, o 40 veces (conejo) y 200 veces (rata) en base al peso corporal.
Primovist no fue teratogénico en conejos y ratas, incluso cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a los niveles ensayados de dosis máximas de 25,9 a 32,4 veces (en base a la superficie corporal) u 80 a 200 veces (en base al peso corporal) la dosis única humana.
Primovist no tuvo efecto sobre la fertilidad y capacidad reproductora general de ratas macho y hembra a dosis 6,5 veces (en base a la superficie corporal) o 40 veces superiores (en base al peso corporal) a la dosis única humana.

- Tolerancia local y potencial de sensibilización por contacto

Los estudios experimentales de tolerancia local con Primovist indicaron una buena tolerabilidad local después de la administración intravascular (intravenosa e intraarterial) y paravenosa.
Sin embargo, la administración intramuscular ocasionó reacciones de intolerancia local, incluyendo hemorragia intersticial, edema y necrosis focal de las fibras musculares y, por tanto, tiene que evitarse estrictamente en humanos.
Los estudios sobre efectos sensibilizantes por contacto y antigénicos no dieron indicios de un potencial sensibilizante de Primovist.

- Datos en animales jóvenes

Los estudios de toxicidad individuales y a dosis repetidas en ratas jóvenes y no-natales no revelaron hallazgos sugestivos de riesgo específico para el uso en pacientes pediátricos, incluyendo recién nacidos y niños.

POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACION

Forma de Administración

Este medicamento es para administración i.v.
La dosis se administra sin diluir como inyección en bolo intravenoso. Después de la inyección del medio de contraste, la cánula/línea intravenosa debe purgarse con solución salina fisiológica.
Después de la inyección en bolo de Primovist, la obtención dinámica de imágenes durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio utiliza las diferentes pautas de realce temporal de los diferentes tipos de lesión hepática para obtener información acerca de su clasificación (benigna o maligna) y su caracterización específica. Además, mejora la visualización de lesiones hepáticas hipervasculares.
La fase retardada (hepatocitos) comienza aproximadamente 10 minutos después de la inyección (en estudios confirmatorios, la mayoría de los datos se obtuvo 20 minutos después

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de la inyección), con una ventana de obtención de imágenes que dura por lo menos 120 minutos. La ventana de obtención de imágenes se reduce a 60 minutos en los pacientes que precisan hemodiálisis y en los pacientes con valores de bilirrubina aumentados (> 3 mg/dl) (ver también la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
El realce del parénquima hepático durante la fase de hepatocitos ayuda a la identificación del número, la distribución segmentaria, la visualización y la delineación de las lesiones hepáticas, mejorando de esta manera la detección de lesiones. Las diferentes pautas de realce y lavado de las lesiones hepáticas contribuyen a la información obtenida de la fase dinámica.
La excreción hepática de gadoxetato disódico produce el realce de las estructuras biliares.
Deben observarse las normas habituales de seguridad para la obtención de imágenes por resonancia magnética, por ejemplo, la exclusión de marcapasos cardiacos e implantes ferromagnéticos.

Pauta Posológica
Adultos: 0,1 ml/kg de peso corporal de Primovist (equivalente a 25 µmol/kg de peso corporal)

Información adicional sobre poblaciones especiales
Población pediátrica
Se llevó a cabo un estudio observacional con Primovist en 52 pacientes (edad > 2 meses y < 18 años) referidos para evaluación de lesiones focales en el hígado sospechadas o conocidas. Primovist mejoró la delineación del borde e incrementó el contraste en la lesión primaria en el 86.3% de los pacientes en comparación con las imágenes sin contraste. No se identificaron problemas de seguridad.
No se requiere un ajuste de la dosis de acuerdo con la edad en pacientes pediátricos. La seguridad y efectividad de Primovist no se han establecido en niños prematuros.

Población anciana (65 años y mayores)
No es necesario un ajuste de la dosis. En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos (65 años y mayores) y los más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias entre los pacientes ancianos y más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario un ajuste de dosis. En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes con y sin insuficiencia hepática y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en los pacientes con insuficiencia hepática y los sujetos sanos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Pacientes con insuficiencia renal

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad y eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con función renal normal. La eliminación de gadoxetato disódico es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas o al cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Primovist.

Como con otros medios de contraste intravenosos, Primovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- Reacción previa a medios de contraste
- Antecedentes de asma bronquial
- Antecedentes de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Primovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración. Por tanto, se recomienda la observación pos-procedimiento del paciente. Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días.

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con beta-agonistas.

Enfermedad cardiovascular

Debe tenerse precaución cuando se administre Primovist a los pacientes con problemas cardiovasculares graves, debido a que, hasta ahora, sólo se dispone de datos limitados.

Alteración de la función renal

En sujetos sanos, el gadoxetato disódico se elimina igualmente por las vías renales y hepatobiliares.

Antes de administrar Primovist se recomienda efectuar un cribado de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste. Se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal.
Gadoxetato disódico puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada es eliminada del cuerpo mediante una sesión única de diálisis de 3 horas, empezando 1 hora después de la inyección. En los pacientes con insuficiencia renal terminal, el gadoxetato disódico fue eliminado casi completamente por diálisis y excreción biliar en el periodo de observación de 6 días, la mayoría en 3 días.
En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Primovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Primovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.
Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de algunos medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con

- Insuficiencia renal grave aguda o crónica (GFR < 30 ml/min/1,73 m2)
- Insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debida a síndrome hepatorrenal o en el periodo peri-operatorio del trasplante hepático.

Aunque la exposición corporal sistémica con gadolinio es baja, basada en la dosis diagnóstica de Primovist, así como en su doble vía de eliminación (renal y hepatobiliar), existe la posibilidad de que pueda presentarse NSF con Primovist. Por tanto, Primovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio.

Intolerancia local

Se debe evitar estrictamente la administración intramuscular, ya que puede causar reacciones de intolerancia local, incluyendo necrosis focal.

Retención de gadolinio

El gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas de 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 GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. A dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales como Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida) causando una mayor retención que otros agentes lineales [Eovist (gadoxetate disodium), Magnevist (gadopentetate dimeglumine), MultiHance (gadobenate dimeglumine)]. La retención es más baja y similar entre los GBCA macrocíclicos [Dotarem (gadoterato meglumina), Gadavist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)]. No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Hay informes poco frecuentes de cambios

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran sistemas de múltiples órganos 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 pueden estar en mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas, pediátricos y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un gadolinio para estos pacientes. Minimice los estudios de imágenes con gadolinio repetitivos, en particular los estudios muy cercanos cuando sea posible.

Excipientes

Este medicamento contiene 4 mmol de sodio (82 mg) por dosis (basado en la cantidad administrada a una persona de 70 kg). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dieta controlada de sodio.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre exposición a gadoxetato disódico durante el embarazo.

Estudios en animales a dosis clínicamente relevantes no han mostrado toxicidad en la reproducción después de la administración repetida.

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Primovist sólo se usará durante el embarazo si la condición clínica de la mujer requiere el empleo de gadoxetato disódico.

Lactancia

Se desconoce si el gadoxetato disódico se excreta en la leche materna.

Hay pruebas de datos no clínicos de que gadoxetato es excretado en la leche materna en muy pequeñas cantidades (menos del 0,5% de la dosis administrada por vía intravenosa) y la absorción desde el tracto gastrointestinal es escasa (aproximadamente el 0,4 % de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina).

A las dosis clínicas no son de esperar efectos en el lactante y Primovist puede utilizarse durante la lactancia.

Efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria

No se han encontrado efectos conocidos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

Interferencia con inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)

Estudios en animales demostraron que los compuestos que pertenecen a la clase de medicamentos aniónicos, p. ej., la rifampicina, bloquean la captación hepática de Primovist, reduciendo así el efecto del contraste hepático. En este caso puede limitarse el beneficio esperado de una inyección de Primovist. No se conoce ninguna otra interacción con medicamentos de estudios en animales.

En un estudio de interacción en sujetos sanos se ha demostrado que la coadministración de eritromicina, un inhibidor del OATP, no influyó la eficacia y farmacocinética de Primovist. No se han realizado otros estudios de interacción clínica con otros medicamentos.

Interferencia por aumento de las concentraciones de bilirrubina o ferritina en pacientes

Los niveles elevados de bilirrubina (> 3 mg/dl) o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de Primovist. Si Primovist se emplea en estos pacientes, completar la obtención de imágenes por resonancia magnética no más tarde de 60 minutos después de la administración de Primovist.

Interferencia con pruebas diagnósticas

La determinación de la concentración sérica de hierro por métodos complejométricos (p. ej. el método de complejación de la ferrocina) puede provocar valores falsamente altos o bajos hasta las 24 horas posteriores a la exploración realizada con Primovist, debido al agente complejante libre, caloxetato trisódico, contenido en la solución del medio de contraste.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Primovist se basa en datos de más de 1.900 pacientes en ensayos clínicos y de estudios de vigilancia pos-comercialización.

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente observadas (≥0,5 %) en pacientes que recibieron Primovist son náusea, cefalea, sensación de calor, aumento de la presión arterial y mareo.

La reacción adversa al fármaco más seria en pacientes que reciben Primovist es shock anafilactoide. Se han observado raramente reacciones de tipo alérgico retardadas (horas después hasta varios días).

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Primovist se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1). El término

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.
Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente:
Frecuentes: ≥1/100 a < 1/10;
Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a <1/100;
Raras: ≥1/10.000 a < 1/.000.
Las reacciones adversas al fármaco identificadas sólo durante la vigilancia pos-comercialización, y para las que no pudieron estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".
Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos-comercialización en pacientes tratados con Primovist.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafilactoide/de hipersensibilidad (p. ej., shock*, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos, palidez)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo, Mareo, Disgeusia, Parestesia, Parosmia	Temblor, Acatisia	Intranquilidad
Trastornos cardiacos			Bloqueo de rama Palpitaciones	Taquicardia
Trastornos vasculares		Aumento de la tensión arterial, Rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastornos respiratorios (disnea*, distrés respiratorio)		
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómitos, Sequedad de boca	Molestias orales, Hipersecreción salival	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito**	Erupción maculopapular, Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Dolor de espalda		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor torácico, Reacción en el lugar de inyección***, Sensación de calor, Escalofríos, Fatiga, Sensación anormal	Molestia, Malestar	

** Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales. Estos informes proceden de la experiencia pos-comercialización.*
*** Prurito (prurito generalizado, prurito ocular)*
**** Reacciones en el lugar de la inyección (varios tipos) comprenden los términos siguientes: Extravasación en el lugar de la inyección, Escozor en el lugar de inyección, frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección*

Se han notificado casos de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) con algunos agentes de contraste que contienen gadolinio.
Se han reportado aumentos de los valores de laboratorio de hierro y bilirrubina en el suero en menos del 1% de los pacientes después de la administración de Primovist. Estos valores no superaron más de 2-3 veces los valores basales y volvieron a sus valores iniciales, al cabo de 1 a 4 días.

SOBREDOSIS
Fueron bien toleradas dosis únicas de gadoxetato disódico tan altas como 0,4 ml/kg (100 µmol/kg) de peso corporal. En estudios clínicos se estudió una dosis de 2,0 mg/kg (500 µmol/kg) de peso corporal en un número limitado de pacientes, en estos pacientes hubo una incidencia más frecuente de eventos adversos pero no se encontraron nuevos efectos adversos.
En vista del volumen bajo y de la tasa de absorción gastrointestinal sumamente baja de Primovist, y a partir de los datos de toxicidad aguda, la intoxicación por la ingestión oral accidental del medio de contraste es sumamente improbable. No se han observado ni reportado casos de sobredosis en el uso clínico. Por tanto, no se han caracterizado los signos y síntomas de sobredosis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

En caso de sobredosis accidental en pacientes con alteración grave de la función renal y/o hepática, Primovist puede eliminarse del cuerpo mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Conservar a temperatura inferior a 30°C

Este medicamento no puede utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACION

Inspección visual

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado.

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

Jeringas precargadas

La jeringa precargada tiene que sacarse del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la exploración.

El capuchón protector debe quitarse de la jeringa precargada inmediatamente antes del uso.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

PRESENTACION

Jeringas precargadas

Contenido del envase:

1,5 y 10 x 5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

1,5 y 10 x 7,5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

1,5 y 10 x 10 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, 13342, Berlín, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 – (B1605EHD), Munro, Prov. Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.729

CCDS 08+09

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fecha última revisión:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43295545-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-59313629 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:54:01 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:52:48 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE

PRIMOVIST®

GADOXETATO DISODICO

0.25 mmol/ml Solución Inyectable

Venta bajo receta Industria Alemana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento debido a que contiene información importante para usted. Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte al médico que le administra Primovist (el radiólogo) o al personal del hospital/centro de IRM.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿QUE ES PRIMOVIST Y PARA QUE SE UTILIZA?
2. ANTES DE QUE LE ADMINISTREN PRIMOVIST
3. ¿COMO USAR PRIMOVIST?
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONSERVACION DE PRIMOVIST
6. INFORMACION ADICIONAL

1. ¿QUE ES PRIMOVIST Y PARA QUE SE UTILIZA?

Primovist es un medio de contraste para la imagen por resonancia magnética (IRM) del hígado. Se usa para ayudar a detectar y diagnosticar cambios que pueden encontrarse en el hígado. Se pueden evaluar mejor (número, tamaño y distribución) signos anormales del hígado. Primovist también puede ayudar al médico a determinar la naturaleza de cualquier anormalidad, aumentando de ese modo su confianza en el diagnóstico.

Se suministra como solución inyectable intravenosa. Este medicamento es solamente para uso diagnóstico.

La IRM es un método de diagnóstico por imagen que forma las mismas mediante la detección de moléculas de agua en los tejidos normales y anormales. Esto se lleva a cabo mediante un complejo sistema de imanes y ondas de radio.

2. ANTES DE QUE SE LE ADMINISTRE PRIMOVIST

No use Primovist

Si es alérgico a alguno de los componentes del producto.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tenga especial cuidado con Primovist

- Si es alérgico (hipersensible) al gadoxetato disódico o a cualquiera de los otros componentes de Primovist (ver la sección "Información adicional")
- Si ha tenido una reacción previa a los medios de contraste
- Si ha padecido alergia (p. ej., fiebre del heno, urticaria) o asma
- Si tiene una enfermedad severa del corazón y los vasos sanguíneos
- Si tiene una función renal muy deficiente
- Si se le ha hecho recientemente o espera que se le haga próximamente un trasplante hepático

Antes de que le administren Primovist informe a su médico si cualquiera de ellas le afecta. Su médico decidirá si la prueba que se pretende realizar es posible o no.
Pueden producirse reacciones de tipo alérgico después del uso de Primovist. Son posibles reacciones severas. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración. Por tanto, tras la inyección quedará en observación durante al menos 30 minutos.
Pueden presentarse reacciones retardadas horas o incluso días después.
Antes de que se le administre Primovist informe a su médico si lleva un marcapasos o algún implante o clip que contenga hierro en su cuerpo.

Insuficiencia renal:
Antes de que le administre Primovist, su médico le controlará el funcionamiento de los riñones. Su médico puede decidir hacerle un análisis de sangre antes de tomar la decisión de emplear Primovist.
Si tiene una función renal deficiente, el médico comprobará que Primovist se ha eliminado de su cuerpo antes de que usted reciba una segunda inyección de Primovist.
Primovist puede eliminarse del cuerpo por diálisis. Si está sometido a diálisis regular, su médico le recomendará cuándo programar la próxima diálisis.
Ha habido informes de una reacción grave, que implica principalmente un engrosamiento de la piel y tejidos conjuntivos (fibrosis sistémica nefrogénica (NSF)). La NSF puede causar inmovilidad severa de las articulaciones, debilidad muscular o puede afectar la función normal de los órganos internos, lo que puede ser potencialmente mortal.
La NSF se ha asociado con el uso de algunos agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal severa.
También se ha asociado con el uso de algunos agentes de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal aguda debida a síndrome hepatorrenal (fallo renal en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada) o en pacientes con insuficiencia renal aguda, a los que se les ha hecho recientemente o esperan que se les haga próximamente un trasplante hepático.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si algo de lo anterior le afecta, su médico sólo le administrará Primovist después de una evaluación cuidadosa.

Usando otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamente, incluso los obtenidos sin receta. Éstos incluyen especialmente:

• Rifampicina (un medicamento utilizado para tratar infecciones, como tuberculosis)

Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Informe a su médico si piensa que está embarazada o puede estarlo pues Primovist sólo debe usarse durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Lactancia

No es necesario interrumpir la lactancia si necesita una exploración con Primovist. No son de esperar efectos en el lactante cuando se utiliza Primovist a la dosis recomendada.

Conducción o uso de maquinarias

No se han encontrado efectos conocidos.

Información importante sobre algunos de los componentes de Primovist

Primovist contiene 82 mg de sodio por dosis de Primovist (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 k). Esto debe tenerse en cuenta si sigue una dieta controlada de sodio.

3. ¿CÓMO USAR PRIMOVIST?

Primovist se inyecta por un médico mediante una aguja o un catéter dentro de una vena. Su exploración de IRM puede empezar inmediatamente.

La dosis real de Primovist que es correcta para usted dependerá de su peso corporal:

Una única inyección de 0.1 ml de Primovist por kg de peso corporal es generalmente suficiente (esto significa que para una persona que pesa 70 kg, la dosis sería de 7 ml).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con la función renal deficiente.

No es necesario ajustarle la dosis si usted es un paciente con la función hepática deficiente o si tiene 65 años o más.

Se proporciona información adicional sobre la administración y manipulación de Primovist al final de este prospecto.

Si recibe más Primovist del que debiera

No se han reportado casos de sobredosis hasta ahora. Si ocurriera, el médico tratará los síntomas resultantes y controlará si sus riñones están funcionando normalmente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
En Argentina:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o radiólogo.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Primovist puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados.
Los efectos adversos más frecuentemente observados en pacientes que reciben Primovist (pueden afectar a 5 o más de cada 1,000 pacientes) son náusea (ganas de vomitar), dolor de cabeza, sensación de calor, presión arterial alta y mareo.
El efecto adverso más serio en los pacientes que reciben Primovist es shock anafilactoide (una reacción severa de tipo alérgico).
En casos raros pueden presentarse **reacciones de tipo alérgico**, incluyendo reacciones severas (shock) que pueden necesitar la intervención médica inmediata.
Si tiene:

- Hinchazón leve de la cara, labios, lengua o la garganta
- Tos o estornudos
- Dificultad respiratoria
- Picor
- Secreción nasal
- Urticaria (erupción: ronchas tipo salpullido)

Informe inmediatamente al personal del departamento de IRM. Pueden ser los primeros signos de que está ocurriendo una reacción severa. Puede ser necesario interrumpir la exploración y puede necesitar tratamiento adicional.

Se han observado en casos raros reacciones de tipo alérgico retardadas, desde unas horas a varios días después de la administración de Primovist. Si esto le sucediera a usted, informe a su médico o radiólogo.

A continuación se enumeran los efectos adversos comunicados/experimentados, ordenados por frecuencia:
Frecuentes: afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100

- Dolor de cabeza
- Náuseas (ganas de vomitar)

Poco frecuentes: afecta de 1 a 10 usuarios de cada 1,000

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Vértigo (sensación de rotación)
- Mareos
- Disgeusia (alteración del sentido del gusto)
- Parestesia ("hormigueo")
- Parosmia (alteración del sentido del olfato)
- Presión arterial alta
- Rubor
- Disnea, distrés respiratorio (dificultad para respirar)
- Vómitos
- Sequedad de boca
- Erupción cutánea
- Prurito (picor intenso de la piel y de los ojos)
- Dolor de espalda
- Dolor torácico
- Varios tipos de reacciones en el lugar de inyección, incluyendo extravasación (salida accidental de agente de contraste del vaso que lo contiene y sangrado), ardor, frialdad, irritación, dolor
- Sensación de calor
- Escalofríos
- Fatiga (cansancio)
- Sensación anormal

Raros: afectan de 1 a 10 usuarios de cada 10,000.

- Temblor
- Acatisia (inquietud)
- Bloqueo de rama (bloqueo cardiaco)
- Palpitación (pulsación o latido rápido e irregular del corazón)
- Molestias orales (molestias en la boca)
- Hipersecreción salival (aumento de la producción de saliva)
- Erupción maculopapular (erupción morbiliforme)
- Hiperhidrosis (sudoración excesiva)
- Molestia
- Malestar general (sensación general de no sentirse bien)

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Reacción anafilactoide/de hipersensibilidad (de tipo alérgico), p. ej.,
  - shock
  - hipotensión (presión arterial baja)
  - edema faringolaríngeo (hinchazón en la lengua o garganta)
  - urticaria (erupción: ronchas tipo salpullido)
  - edema facial (inflamación de la cara)
  - rinitis (secreción nasal)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- conjuntivitis
- dolor abdominal (dolor de estómago)
- hipoestesia (sensibilidad reducida en la piel)
- estornudos
- tos
- palidez (piel pálida)

• Inquietud
• Taquicardia (aumento del ritmo del corazón)

Los siguientes efectos adversos han sido potencialmente mortales o mortales en algunos casos: shock y disnea (dificultad para respirar).
Pueden presentarse ligeras alteraciones de los valores analíticos de hierro y bilirrubina poco tiempo después de que se le haya administrado Primovist. Por lo tanto, usted debe informar al personal sanitario de que recientemente se le ha hecho una prueba con Primovist en caso de que tengan que hacerle un análisis de sangre.

Si considera que cualquiera de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.
Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (una enfermedad que da lugar principalmente a un engrosamiento de la piel y tejidos conectivos) asociada con el uso de algunos medios de contraste que contienen gadolinio.

5. CONSERVACION DE PRIMOVIST

Primovist debe utilizarse inmediatamente después de abierto.

6. INFORMACION ADICIONAL

Composición de Primovist

El principio activo es gadoxetato disódico. Cada ml de solución inyectable contiene 0,25 mmol de gadoxetato disódico (equivalentes a 181,43 mg de gadoxetato disódico).
Los demás componentes son caloxetato trisódico; ácido clorhídrico (para ajustar el pH), hidróxido sódico (para ajustar el pH), trometamol y agua para inyectables.

Instrucciones de uso/manejo

Inspección visual

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado. Primovist se suministra como solución transparente, de incolora a amarillo pálido.
No use Primovist si observa cambios de coloración importantes, aparición de partículas o un envase defectuoso.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Jeringas precargadas

La jeringa precargada tiene que sacarse del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la administración.

Quite el capuchón protector de la jeringa precargada inmediatamente antes del uso. Deseche cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, no mezcle este medicamento con otros medicamentos.

Aspecto de Primovist y contenido del envase

Jeringas precargadas

Contenido del envase:

1,5 y 10 x 5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

1,5 y 10 x 7,5 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

1,5 y 10 x 10 ml (en 10 ml de jeringa precargada)

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer AG, 13342, Berlin, Alemania.

Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Prov. Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.729

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43295779-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-59313629 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:54:40 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:53:27 -03:00