

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 0,25 mmol de gadoxétate disodique (Gd-EOB-DTPA disodique), l'équivalent de 181,43 mg de gadoxétate disodique.

1 seringue préremplie de 5,0 ml contient 907 mg de gadoxétate disodique.

1 seringue préremplie de 7,5 ml contient 1361 mg de gadoxétate disodique.

1 seringue préremplie de 10,0 ml contient 1814 mg de gadoxétate disodique.

Excipient à effet notoire : 11,7 mg de sodium/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, seringue préremplie

Liquide limpide, incolore à jaune pâle, exempt de particules visibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Primovist est indiqué pour la détection de lésions hépatiques focales et fournit des informations sur le type de lésions en séquences pondérées en T1 en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Primovist ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste, et quand une imagerie en phase retardée est requise.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement, au moyen d'une administration intraveineuse.

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Primovist est une solution aqueuse, prête à l'emploi, destinée à être administrée non diluée sous forme d'une injection intraveineuse en bolus avec un débit d'environ 2 ml/s. Après l'injection du produit de contraste, la canule/ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution physiologique de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

Pour des informations détaillées sur l'imagerie, se reporter à la rubrique 5.1.

Pour d'autres instructions, voir rubrique 6.6.

Posologie

La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

La dose de Primovist recommandée est :

Adultes:

0,1 ml de Primovist par kg de poids corporel.

Utilisation réitérée:

On ne dispose pas d'informations cliniques quant à l'utilisation réitérée de Primovist.

Autres informations relatives aux populations particulières

Insuffisants rénaux

L'administration de Primovist doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) et en période périopératoire de transplantation hépatique, sauf si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir rubrique 4.4). Si l'administration de Primovist ne peut être évitée, la dose ne doit pas excéder 0,025 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de Primovist ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Insuffisants hépatiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Primovist n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1.

Population âgée (65 ans et plus)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose. La prudence est de mise chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les précautions de sécurité usuelles concernant l'IRM doivent être respectées, p. ex. exclusion de stimulateurs cardiaques ou d'implants ferromagnétiques.

Les procédures diagnostiques nécessitant l'utilisation de produits de contraste doivent être effectuées sous la direction d'un médecin disposant de la formation nécessaire et d'une connaissance approfondie de l'examen à réaliser.

Après l'injection, le patient doit rester en observation pendant au moins 30 minutes, car l'expérience avec les produits de contraste montre que la majorité des effets indésirables surviennent au cours de cette période.

Altération de la fonction rénale

Avant l'administration de Primovist, tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Étant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Primovist, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si les informations

diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Primovist pourrait faciliter l'élimination de Primovist de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Sujets âgés

La clairance rénale du gadoxétate pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de dépister toute éventuelle dysfonction rénale chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Patients présentant une affection cardiovasculaire

On recommande la prudence lorsque Primovist est administré aux patients ayant des problèmes cardiovasculaires sévères, car jusqu'à présent on ne dispose que de données limitées.

Primovist ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypokaliémie non corrigée.

Primovist doit être utilisé avec une prudence particulière chez les patients

- présentant un syndrome du QT long congénital connu ou ayant une anamnèse familiale d'un syndrome du QT long congénital.
- ayant présenté des arythmies antérieures lors de la prise de médicaments allongeant la polarisation cardiaque.
- qui prennent actuellement un médicament dont on sait qu'il allonge la polarisation cardiaque, p. ex. un anti-arythmique de la classe III (p.ex. amiodarone, sotalol).

Chez des patients individuels, Primovist peut provoquer un allongement passager du QT (voir rubrique 5.3).

Hypersensibilité

On sait que des réactions de type allergoïde, y compris un choc, sont des événements rares après administration de produits de contraste pour IRM à base de gadolinium. La majorité de ces réactions surviennent dans la demi-heure qui suit l'administration des produits de contraste. Néanmoins, comme avec d'autres produits de contraste de cette classe, des réactions retardées peuvent survenir dans de rares cas après plusieurs heures, voire plusieurs jours. Les médicaments destinés au traitement des réactions d'hypersensibilité ainsi que les installations préparatoires de mesures d'urgence sont nécessaires.

Le risque de réactions d'hypersensibilité est plus grand en cas :

- de réactions préalables à des produits de contraste
- d'antécédent d'asthme bronchique
- d'antécédent de troubles allergiques

Chez les patients prédisposés aux allergies (en particulier ceux qui ont l'un des antécédents susmentionnés), la décision d'utiliser Primovist doit être prise après une évaluation minutieuse du rapport risque-bénéfice.

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être plus intenses chez les patients sous bêtabloquants, en particulier en présence d'asthme bronchique. Il convient de tenir compte du fait que les patients sous bêtabloquants peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité par des bêta-agonistes.

Si des réactions d'hypersensibilité surviennent, il convient d'arrêter immédiatement l'injection du produit de contraste.

Intolérance locale

L'administration intramusculaire peut engendrer des réactions d'intolérance locales, notamment de la nécrose focale, et doit par conséquent être strictement évitée (voir rubrique 5.3).

Accumulation dans le corps

Après administration de gadoxétate disodique, le gadolinium peut être retenu dans le cerveau et dans d'autres tissus du corps (os, foie, reins, tissu cutané) et peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. Les conséquences cliniques sont inconnues. Les avantages diagnostiques possibles de l'utilisation de gadoxétate disodique chez les patients qui nécessiteront des examens répétés doivent être évalués au regard du risque potentiel de dépôt de gadolinium dans le cerveau et dans d'autres tissus.

Informations sur les excipients

Ce médicament contient 11,7 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,585 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte, (4,1 % (82 mg) basé sur la quantité utilisée pour une personne de 70 kg). La dose est de 0,1 ml/kg de poids corporel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le transport du gadoxétate au foie pouvant être médié par des transporteurs OATP, on ne peut exclure que des puissants inhibiteurs des OATP puissent induire des interactions médicamenteuses réduisant l'effet du contraste au niveau hépatique. Toutefois, aucune donnée clinique n'a été présentée pour étayer cette théorie.

Une étude d'interaction menée chez des sujets sains a démontré que l'administration concomitante d'érythromycine n'influençait ni l'efficacité ni la pharmacocinétique de Primovist. Aucune autre étude d'interaction clinique, impliquant d'autres médicaments, n'a été réalisée.

Interférence due à un taux élevé de bilirubine ou de ferritine chez les patients

Des taux élevés de bilirubine ou de ferritine sont susceptibles de réduire l'effet de contraste hépatique de Primovist (voir rubrique 5.1).

Interférence avec des tests diagnostiques

Le dosage du fer sérique par des méthodes complexométriques (par exemple la méthode de complexation de la ferrocine) peut fournir des valeurs erronées jusqu'à 24 heures après l'examen avec Primovist en raison de la présence de l'agent complexant libre dans la solution de produit de contraste.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste à base de gadolinium chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables chez le fœtus. Les études chez l'animal ont démontré une toxicité pour la reproduction après des doses élevées répétées (voir rubrique 5.3). Primovist ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'utilisation de gadoxétate.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très faibles quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, on n'attend aucun effet sur le nourrisson compte tenu de la faible quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Primovist.

Fécondité

Les études chez l'animal n'ont pas montré une diminution de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Primovist n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Primovist repose sur les données issues de plus de 1900 patients inclus dans les études cliniques, ainsi que sur celles issues de la pharmacovigilance.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées ($\geq 0,5\%$) chez des patients recevant Primovist sont : nausées, céphalées, sensation de chaleur, hypertension, douleurs dorsales et étourdissements.

La réaction indésirable la plus grave observée chez des patients recevant Primovist est un choc anaphylactoïde.

Dans de rares cas, on a observé des réactions allergoïdes retardées (plusieurs heures, voire plusieurs jours après l'administration).

La plupart des effets indésirables se sont avérés transitoires et d'intensité légère à modérée.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables observées avec Primovist sont représentées dans le tableau ci-dessous. Elles sont présentées par classes de systèmes d'organes (MedDRA, version 12.1). Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire un effet indésirable donné et ses synonymes ainsi que les affections apparentées.

Les réactions indésirables relevées lors des études cliniques sont classées par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies selon la convention suivante: fréquent: $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent: $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ à $< 1/1000$. Les réactions indésirables qui ont été identifiées uniquement lors de la période de pharmacovigilance et dont la fréquence n'a pas pu être estimée sont reprises sous 'fréquence indéterminée'.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de sévérité décroissante.

Tableau 1: Réactions indésirables rapportées lors des études cliniques ou de la pharmacovigilance chez des patients traités par Primovist

Classe système / organe (MedDra)	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
---	-----------------	---------------------	-------------	-------------------------------

Résumé des caractéristiques du produit

Affections du système immunitaire				Réaction d'hypersensibilité/anaphylactoïde (p.ex. choc*, hypotension, œdème laryngopharyngé, urticaire, œdème de la face, rhinite, conjonctivite, douleur abdominale, hypoesthésie, éternuements, toux, pâleur)
Affections du système nerveux	Maux de tête	Vertiges Étourdissements Dysgueusie Paresthésie Parosmie	Tremblements Akathisie	Agitation
Affections cardiaques			Bloc de branche Palpitations	Tachycardie
Affections vasculaires		Élévation de la tension artérielle Rougeurs excessives		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Troubles respiratoires (dyspnée*, détresse respiratoire)		
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements Sécheresse buccale	Sensation de goût désagréable dans la bouche Production excessive de salive	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit**	Éruption cutanée maculo-papuleuse Hyperhidrose	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur thoracique Réactions au site d'injection (différentes formes)*** Sensation de chaleur Frissons Fatigue Sensations bizarres	Inconfort Malaise	

* Des cas potentiellement mortels et/ou mortels ont été rapportés. Ces rapports émanaient de la

pharmacovigilance.

** Prurit (prurit généralisé, prurit oculaire).

***Les réactions au site d'injection (différentes formes) comprennent les termes suivants : extravasation, sensation de brûlure, sensation de froid, irritation, douleur.

Description de quelques réactions indésirables

Des modifications des valeurs de laboratoires telles qu'une élévation du fer sérique, une élévation de la bilirubine, des augmentations des transaminases hépatiques, une diminution de l'hémoglobine, une élévation de l'amylase, une leucocyturie, une hyperglycémie, une élévation de l'albumine urinaire, une hyponatrémie, une élévation des phosphates inorganiques, une diminution des protéines sériques, une leucocytose, une hypokaliémie, une élévation de la LDH ont été décrits lors des essais cliniques. Des ECG ont été régulièrement effectués au cours des études cliniques et une prolongation transitoire du segment QT a été observée chez certains patients sans qu'aucun événement clinique indésirable ne l'ait accompagnée.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste à base de gadolinium (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage n'ont pas été décrits et aucun symptôme n'a pu être constaté.

Des doses uniques de Primovist allant jusqu'à 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) de poids corporel ont été bien tolérées.

Chez un nombre limité de patients, une dose de 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) de poids corporel a été testée lors des essais cliniques : chez ces patients, on a observé plus fréquemment l'apparition d'incidents indésirables, mais on n'a pas trouvé de nouveaux effets indésirables.

Dans l'éventualité d'un surdosage involontaire, le patient doit être maintenu en observation attentive, comprenant un monitoring cardiaque. Dans ce cas, une induction d'allongements QT est possible (voir rubrique 5.3).

Primovist peut être éliminé par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produits de contraste paramagnétiques, code ATC : V08 C A10

Mécanisme d'action

Primovist est un produit de contraste paramagnétique pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Son effet de rehaussement du contraste est dû au gadoxétate (Gd EOB DTPA), un complexe ionique composé de gadolinium (III) et du dérivé éthoxybenzyle de l'acide pentaacétique diéthylènetriamine (EOB-DTPA).

Lorsqu'on utilise des séquences pondérées en T1 dans l'imagerie par résonance magnétique des protons, le raccourcissement induit par les ions gadolinium du temps de relaxation du réseau de spin des noyaux atomiques excités induit une augmentation de l'intensité du signal et, par conséquent, une augmentation du contraste de l'image de certains tissus.

Effets pharmacodynamiques

Le gadoxétate disodique entraîne un raccourcissement distinct des temps de relaxation, même à faibles concentrations. À un pH de 7, un champ magnétique d'une force de 0,47 T et une température de 40 °C, la relaxivité (r_1) – déterminée sur la base de l'influence sur le temps de relaxation du réseau de spin (T_1) de protons dans le plasma – est d'environ 8,18 l/mmol/s et la relaxivité (r_2) - déterminée sur la base de l'influence sur le temps de relaxation spin-spin (T_2) – est d'environ 8,56 l/mmol/s. A 1,5 T et 37 °C, les relaxivités respectives dans le plasma sont $r_1 = 6,9$ l/mmol/s et $r_2 = 8,7$ l/mmol/s. La relaxivité présente une légère dépendance inverse de la force du champ magnétique.

L'EOB-DTPA forme un complexe stable avec l'ion gadolinium paramagnétique, avec une stabilité thermodynamique extrêmement élevée ($\log K_{GdI} = 23,46$). Le complexe Gd-EOB-DTPA est un composé hydrophile fortement hydrosoluble avec un coefficient de partition entre le n-butanol et le tampon à un pH de 7,6 d'environ 0,011.

En raison de sa portion éthoxybenzyle lipophile, le gadoxétate disodique présente un mode d'action biphasique : d'abord la distribution dans l'espace extracellulaire après l'injection en bolus, puis la capture sélective par les hépatocytes. La relaxivité r_1 dans le tissu hépatique est de 16,6 l/mmol/s (à 0,47 T), ce qui entraîne une augmentation de l'intensité du signal du tissu hépatique. Ensuite, le gadoxétate disodique est excrété dans la bile.

Les lésions dépourvues d'hépatocytes fonctionnels ou ne présentant plus qu'une fonction minimale des hépatocytes (kystes, métastases, la majorité des carcinomes hépatocellulaires) n'accumuleront pas Primovist. Les carcinomes hépatocellulaires bien différenciés peuvent contenir des hépatocytes fonctionnels et peuvent présenter une certaine optimisation au cours de la phase d'imagerie des hépatocytes. Des informations cliniques supplémentaires sont par conséquent nécessaires pour étayer l'exactitude du diagnostic.

Aux concentrations cliniquement pertinentes, la substance ne présente pas d'interaction inhibitrice significative avec les enzymes.

Imagerie

Après injection en bolus de Primovist, l'imagerie dynamique au cours des phases artérielle, portoveineuse et d'équilibre utilise les différences de modèle temporel d'optimisation entre les différentes lésions hépatiques comme base pour la caractérisation radiologique de la lésion.

Le rehaussement du parenchyme hépatique au cours de la phase hépatocytaire facilite l'identification du nombre, la distribution segmentaire, la visualisation et la délimitation des lésions hépatiques, améliorant ainsi la détection des lésions. Les différences de modèle du rehaussement du contraste/de la diminution du contraste des lésions hépatiques complètent les informations de la phase dynamique.

La phase tardive (hépatocytaire) peut être étudiée 20 minutes après injection, avec une fenêtre de visualisation d'une durée minimale de 120 minutes. Les résultats d'efficacité diagnostique et technique des études cliniques montrent une petite amélioration 20 minutes après injection par rapport à ceux obtenus 10 minutes après injection.

La fenêtre de visualisation est réduite à 60 minutes chez les patients sous hémodialyse et chez les patients présentant un taux de bilirubine élevé (> 3 mg/dl).

L'excrétion hépatique de Primovist engendre un rehaussement du contraste des structures biliaires.

Les caractéristiques physico-chimiques de la solution prête à l'emploi de Primovist sont les suivantes:

Osmolalité à 37 °C (mosm/kg H ₂ O)	688
Viscosité à 37 °C (mPa s)	1,19
Densité à 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Population pédiatrique

Une étude observationnelle a été menée chez 52 patients pédiatriques (âgés de > 2 mois et de < 18 ans). Une IRM du foie rehaussée par Primovist a été prescrite chez les patients afin d'évaluer des lésions hépatiques focales avérées ou suspectées. Des données diagnostiques complémentaires ont été obtenues lors de la comparaison entre, d'une part, les données combinées issues des IRM du foie rehaussées et non rehaussées, et d'autre part, les IRM non rehaussées uniquement. Des effets indésirables graves ont été rapportés ; cependant, aucun de ces effets indésirables n'a été évalué par l'investigateur comme lié à Primovist. En raison de la nature rétrospective et de la petite taille de l'échantillon de l'étude, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'efficacité et la sécurité dans cette population.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après administration intraveineuse, le profil de concentration en fonction du temps du Gd-EOB-DTPA se caractérisait par une diminution bi-exponentielle.

Le Gd-EOB-DTPA se distribue dans l'espace extracellulaire (volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 0,21 l/kg).

La substance ne se lie que faiblement aux protéines (moins de 10 %).

Le composé ne diffuse que faiblement au travers de la barrière placentaire.

Le gadoxétate disodique est un produit de contraste gadoliné linéaire. Des études ont montré qu'après exposition aux produits de contraste gadolinés, le gadolinium est retenu dans le corps. Ceci inclut une rétention dans le cerveau et dans d'autres tissus et organes. Avec les produits de contraste gadolinés linéaires, cela peut provoquer une augmentation dose-dépendante de l'intensité du signal pondéré en T1 dans le cerveau, en particulier dans le noyau denté, le globus pallidus et le thalamus. L'intensité du signal augmente et les données non cliniques montrent que du gadolinium est libéré des produits de contraste gadolinés linéaires.

Biotransformation

Le gadoxétate disodique n'est pas métabolisé.

Élimination

Le Gd-EOB-DTPA est éliminé en proportion équivalente par les voies rénale et hépatobiliaire. La demi-vie du Gd-EOB-DTPA était de l'ordre de 1,0 heure. Sa pharmacocinétique était linéaire en fonction de la dose jusqu'à une dose de 0,4 ml/kg (100 micromoles/kg).

Une clairance sérique totale (Cl_{tot}) d'environ 250 ml/min a été observée, tandis que la clairance rénale (Cl_r) correspond à environ 120 ml/min.

Caractéristiques dans les populations particulières de patients

Population âgée (65 ans et plus)

Conformément aux modifications physiologiques de la fonction rénale avec l'âge, la clairance plasmatique du gadoxétate disodique passait de 210 ml/min chez des sujets non âgés à 163 ml/min

chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. La demi-vie terminale et l'exposition systémique étaient supérieures chez les patients âgés (2,3 h et 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$, contre 1,6 h et 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h}$ respectivement). L'excrétion rénale était complète après 24 h chez tous les sujets, sans différence entre les sujets sains âgés et non âgés.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique légère et modérée, on a observé une augmentation faible à modérée de la concentration plasmatique, de la demi-vie et de l'excrétion urinaire, ainsi qu'une réduction de l'excrétion hépatobiliaire, par rapport à des individus ayant une fonction hépatique normale. Aucune différence cliniquement pertinente en ce qui concerne le rehaussement du signal hépatique n'a cependant été observée.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, en particulier chez ceux présentant des taux de bilirubine sérique anormalement élevés ($> 3 \text{ mg/dl}$), l'ASC était augmentée à 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, contre 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ dans le groupe témoin. La demi-vie d'élimination était augmentée à 2,6 h, contre 1,8 h dans le groupe témoin. L'excrétion hépatobiliaire diminuait de façon substantielle, jusqu'à 5,7 % de la dose administrée et le rehaussement du signal hépatique est réduit chez ces patients.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, l'aire sous la courbe (ASC) est augmentée d'un facteur 6, jusqu'à environ 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ tandis que la demi-vie terminale était allongée jusqu'à environ 20 h. L'hémodialyse accélère la clairance du gadoxétate disodique (voir rubrique 4.4). Au cours d'une séance de dialyse moyenne d'une durée de l'ordre de 3 heures, environ 30 % de la dose de gadoxétate disodique ont été éliminés par hémodialyse démarrée 1 heure après l'injection. En plus de la clairance par hémodialyse, une fraction significative de la dose de gadoxétate administrée est excrétée par voie biliaire chez ces patients, comme le prouve une récupération moyenne d'environ 50 % dans les fèces dans les 4 jours (extrêmes : 24,6% – 74,0 %, n=6 patients).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques relatives à des études conventionnelles de toxicité aiguë et subchronique, de génotoxicité et de potentiel de sensibilisation par contact ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme.

Sécurité cardiaque

Chez des chiens conscients en télémétrie, on a observé un allongement faible et passager du QT, à la dose d'essai la plus élevée de 0,5 mmol/kg, ce qui signifie 20 fois la dose chez l'homme. Sur les muscles papillaires isolés du cobaye, les concentrations élevées de Gd-EOB-DTPA bloquaient le canal HERG et allongeaient la durée du potentiel d'action. Il s'agit d'un signe que Primovist pourrait éventuellement provoquer un allongement QT en cas de surdosage.

On n'a pas relevé de particularités lors des études de sécurité pharmacologique dans d'autres systèmes d'organes.

Toxicité sur la reproduction et la lactation

Lors d'une étude d'embryotoxicité chez le lapin, un nombre accru de pertes post-implantation et un taux d'avortements plus élevé ont été constatés après administration répétée de 2,0 mmol/kg de Gd-EOB-DTPA, ce qui représente 25,9 fois (sur la base de la surface corporelle) ou environ 80 fois (sur la base du poids corporel) la dose recommandée chez l'homme.

Chez des rates allaitantes, moins de 0,5 % de la dose administrée par voie intraveineuse (0,1 mmol/kg) de gadoxétate marqué radioactivement était excrété dans le lait maternel. Chez les rats, l'absorption après une administration orale était très faible, en l'occurrence de 0,4 %.

Données issues de jeunes animaux

Dans les études de toxicité en administration unique et répétée, les données de toxicité chez le rat nouveau-né et jeune n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte. Les rats jeunes sont cependant plus sensibles.

Tolérance locale

Des réactions d'intolérance locales ont été observées uniquement après administration intramusculaire de Gd-EOB-DTPA.

Carcinogénicité

On n'a pas effectué d'étude de carcinogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Caloxétate trisodique
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Trométamol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

5 ans (seringue préremplie en verre).
3 ans (seringue préremplie en plastique).

Ce médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringues en verre : seringues préremplies de 10 ml constituées d'un cylindre en verre siliconé incolore de type I (PhEur), d'un bouchon à piston en élastomère chlorobutyle siliconé, d'un capuchon pour embout en caoutchouc élastomère chlorobutyle, d'un adaptateur Luer Lock en polysulfone et d'un capuchon de sécurité en polypropylène.

Seringues en plastique : seringues préremplies de 10 ml constituées d'un cylindre en plastique (polymère de cyclo-oléfine) incolore avec un opercule de protection en élastomère thermoplastique, fermées avec un bouchon de piston en bromobutyle siliconé.

Tailles des conditionnements :

1, 5 et 10 x 5 ml (en seringue préremplie de 10 ml)
1, 5 et 10 x 7,5 ml (en seringue préremplie de 10 ml) (uniquement en verre)
1, 5 et 10 x 10 ml (en seringue préremplie de 10 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspection

Ce médicament est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Elle doit être examinée visuellement avant son utilisation.

Primovist ne doit pas être utilisé en cas de grave déviation de la coloration, en présence de particules ou lorsque le conditionnement est abîmé.

Manipulation

La seringue préremplie doit être extraite de la boîte et préparée pour l'injection immédiatement avant l'examen.

Le bouchon doit être enlevé de la seringue préremplie immédiatement avant l'utilisation.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les seringues préremplies doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas d'utilisation de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer SA-NV
Jan Mommaertslaan 14
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue en verre avec 5 ml :	BE281407
Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue en verre avec 7,5 ml :	BE281425
Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue en verre avec 10 ml :	BE281443
Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue en plastique avec 5 ml :	BE494284.
Primovist 0,25 mmol/ml solution injectable, seringue en plastique avec 10 ml :	BE494293.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20/03/2006
Date de renouvellement de l'autorisation : 26/03/2014

10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2024