

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 0,25 mmol dinatriumgadoxetaat (dinatrium Gd-EOB-DTPA), het equivalent van 181,43 mg dinatriumgadoxetaat.

1 voorgevulde spuit met 5,0 ml bevat 907 mg dinatriumgadoxetaat.
1 voorgevulde spuit met 7,5 ml bevat 1361 mg dinatriumgadoxetaat.
1 voorgevulde spuit met 10,0 ml bevat 1814 mg dinatriumgadoxetaat.

Hulpstof met bekend effect: 11,7 mg natrium/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuit
Heldere, kleurloze tot bleekgele vloeistof, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primovist is geïndiceerd voor de detectie van focale leverlaesies en verschaft informatie over de aard van de laesies in T1-gewogen kernspinresonantie (MRI).

Primovist mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

Dit geneesmiddel is uitsluitend bestemd voor diagnostisch gebruik door intraveneuze toediening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Primovist is een waterige oplossing, klaar voor gebruik, om onverdund als intraveneuze bolusinjectie met een injectiesnelheid van ongeveer 2 ml/sec te worden toegediend. Na injectie van het contrastmiddel moet de intraveneuze canule/lijn met steriele 9 mg/ml (0,9%) zoutoplossing worden doorgespoeld.

Raadpleeg rubriek 5.1 voor gedetailleerde informatie over de beeldvorming.

Raadpleeg rubriek 6.6 voor aanvullende instructies.

Dosering

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

De aanbevolen dosis Primovist is:

Volwassenen

0,1 ml Primovist per kg lichaamsgewicht.

Herhaald gebruik

Er is geen klinische informatie beschikbaar wat betreft herhaald gebruik van Primovist.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van Primovist moet worden vermeden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min/1,73m²) en bij patiënten die kort daarvoor of daarna een levertransplantatie hebben gekregen of zullen krijgen, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet beschikbaar met een MRI zonder contrastaanfkleuring (zie rubriek 4.4). Als het gebruik van Primovist niet kan worden vermeden, mag de dosis niet hoger zijn dan 0,025 mmol/kg lichaamsgewicht. Er mag tijdens een scan niet meer dan één dosis worden gebruikt. Gezien het gebrek aan informatie over herhaalde toediening, mag de injectie met Primovist niet worden herhaald tenzij het interval tussen de injecties minstens 7 dagen bedraagt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Primovist bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Bejaarde populatie (65 jaar en ouder)

Er is geen dosisaanpassing nodig. Voorzichtigheid is geboden bij bejaarde patiënten (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De gebruikelijke veiligheidsmaatregelen bij MRI moeten in acht worden genomen, bv. uitsluiten van pacemakers en ferromagnetische implantaten.

Diagnostische procedures die het gebruik van contrastmiddelen vereisen, moeten uitgevoerd worden onder leiding van een arts met de vereiste opleiding en een grondige kennis van het uit te voeren onderzoek.

Na de injectie moet de patiënt gedurende minimaal 30 minuten onder observatie blijven, omdat de ervaring met contrastmiddelen leert dat het merendeel van de bijwerkingen binnen die tijd optreedt.

Nierfunctiestoornis

Het verdient aanbeveling alle patiënten voor toediening van Primovist te screenen op een nierfunctiestoornis aan de hand van laboratoriumtests.

Er werd melding gemaakt van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) die samenging met het gebruik van bepaalde gadoliniumhoudende contrastmiddelen bij patiënten met acute en chronische ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30ml / min / 1,73m²). Vooral patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een hoog risico omdat de incidentie van acute nierinsufficiëntie hoog is in deze groep.

Aangezien de mogelijkheid bestaat dat NSF optreedt met Primovist, dient het te worden vermeden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten die kort daarvoor of daarna een

levertransplantatie hebben gekregen of zullen krijgen, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet beschikbaar is met MRI zonder contrastversterking.

Een hemodialyse kort na het toedienen van Primovist kan nuttig zijn om Primovist uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs om het starten van een hemodialyse voor de preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, te ondersteunen.

Bejaarden

Aangezien de renale klaring van gadoxetaat gestoord kan zijn bij bejaarden, is het zeer belangrijk om patiënten van 65 jaar of ouder te onderzoeken op nierinsufficiëntie.

Patiënten met een cardiovasculaire ziekte

Voorzichtigheid is geboden wanneer Primovist toegediend wordt aan patiënten met ernstige cardiovasculaire problemen, omdat tot nog toe slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn.

Primovist mag niet gebruikt worden bij patiënten met niet-gecorrigeerde hypokaliëmie.

Primovist dient bijzonder voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten

- met een bekend congenitaal lang QT-syndroom of een familiale anamnese van congenitaal lang QT-syndroom.
- met bekende vroegere aritmieën bij innemen van geneesmiddelen die de hartrepolarisatie verlengen.
- die momenteel een geneesmiddel nemen waarvan bekend is dat het de hartrepolarisatie verlengt, bv. een antiaritmicum van klasse III (bv. amiodarone, sotalol).

Bij individuele patiënten kan Primovist een voorbijgaande QT-verlenging veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Overgevoeligheid

Het is bekend dat allergie-achtige reacties, waaronder shock, zeldzame incidenten zijn na het toedienen van MRI-contrastmiddelen op basis van gadolinium. De meeste van deze reacties treden binnen een half uur na toediening van contrastmiddelen op. Net zoals bij andere contrastmiddelen van deze groep, kunnen vertraagde reacties in zeldzame gevallen echter na uren tot dagen optreden. Geneesmiddelen voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties evenals voorbereidingen voor toediening van noodmaatregelen zijn noodzakelijk.

Het risico van overgevoeligheidsreacties is groter bij:

- voorgaande reacties op contrastmiddelen
- een voorgeschiedenis van bronchiaal astma
- een voorgeschiedenis van allergische stoornissen

Bij patiënten met een aanleg voor allergie (vooral met een voorgeschiedenis van de bovenstaande aandoeningen), moet de beslissing om Primovist te gebruiken worden genomen nadat de risico's zorgvuldig werden afgewogen tegen de voordelen.

Bij patiënten onder bètablokkers, kunnen de overgevoeligheidsreacties sterker zijn, in het bijzonder in aanwezigheid van bronchiaal astma. Men dient er rekening mee te houden dat patiënten die bètablokkers gebruiken mogelijk niet reageren op de standaardbehandeling van overgevoeligheidsreacties met bèta-agonisten.

Als er overgevoeligheidsreacties optreden, dan moet de injectie van het contrastmiddel onmiddellijk worden gestaakt.

Lokale intolerantie

Intramusculaire toediening kan lokale intolerantiereacties, waaronder focale necrose, veroorzaken en moet daarom strikt worden vermeden (zie rubriek 5.3).

Achterblijven van restant in het lichaam

Na toediening van dinatriumgadoxetaat kan gadolinium achterblijven in de hersenen en in andere weefsels van het lichaam (botten, lever, nieren, huid), en kan een dosis-afhankelijke toename in T1 gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. Er zijn geen klinische gevolgen bekend. De mogelijke diagnostische voordelen van het gebruik van dinatriumgadoxetaat bij patiënten bij wie scans moeten worden herhaald, moeten worden afgewogen tegen de kans op retentie van gadolinium in de hersenen en andere weefsels.

Informatie over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 11,7 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,585% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2g voor een volwassene, (4,1% (82 mg) gebaseerd op de hoeveelheid die bij een persoon van 70 kg wordt gebruikt). De dosis bedraagt 0,1 ml/kg lichaamsgewicht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien het transport van gadoxetaat naar de lever mogelijk gemedieerd wordt door OATP-transporters, kan niet worden uitgesloten dat krachtige OATP-remmers geneesmiddeleninteracties kunnen veroorzaken waardoor het levercontrasteffect afneemt. Er zijn echter geen klinische gegevens die die theorie ondersteunen.

In een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat gelijktijdige toediening van erythromycine geen invloed had op de werkzaamheid en de farmacokinetiek van Primovist. Er werden geen verdere klinische interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd.

Interferentie door verhoogde bilirubine- of ferritinewaarden bij patiënten

Verhoogde bilirubine- of ferritinespiegels kunnen het levercontrasteffect van Primovist verminderen (zie rubriek 5.1).

Interferentie met diagnostische tests

De bepaling van serumijzer met behulp van complexometrische methoden (bv. de ferrocine complexatie methode) kan tot 24 uur na het onderzoek met Primovist tot valse waarden leiden wegens het vrije complexvormend agens dat zich in de contrastmiddel-oplossing bevindt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over op gadolinium gebaseerde contrastmiddelen bij zwangere vrouwen zijn beperkt. Gadolinium kan de placenta passeren. Het is niet bekend of blootstelling aan gadolinium gepaard gaat met nadelige gevolgen voor de foetus. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit na herhaalde hoge dosissen aangetoond (zie rubriek 5.3). Primovist mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw het gebruik van gadoxetaat vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contraststoffen worden in zeer kleine hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Bij klinische dosissen worden geen effecten op het kind verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de lage absorptie in de darm. Het is aan de arts en de moeder die borstvoeding geeft om te beslissen of de borstvoeding wordt voortgezet of onderbroken gedurende een periode van 24 uur na toediening van Primovist.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wees niet op een afname van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Primovist heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algemene veiligheidsprofiel van Primovist is gebaseerd op gegevens van meer dan 1900 patiënten in klinische studies en van post-marketingbewaking.

De bijwerkingen die het vaakst ($\geq 0,5\%$) optreden bij patiënten die Primovist krijgen, zijn nausea, hoofdpijn, warmtegevoel, hogere bloeddruk, rugpijn en duizeligheid.

De meest ernstige bijwerking bij patiënten die Primovist krijgen, is anafylactoïde shock.

Zelden werden vertraagde allergoïde reacties gezien (na uren of meerdere dagen).

De meeste bijwerkingen waren voorbijgaand en licht of matig van intensiteit.

Tabel van bijwerkingen

De onderstaande tabel vermeldt de bijwerkingen die werden gezien met Primovist. Ze zijn geklasseerd volgens de systeem/orgaanklasse (MedDRA versie 12.1). De meest geschikte MedDRA term wordt gebruikt om een bepaalde reactie en de synoniemen en verwante aandoeningen ervan te beschrijven. Bijwerkingen uit klinische studies worden geclassificeerd volgens hun frequentie. De frequentiegroepen worden gedefinieerd volgens de volgende conventie: vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$. De bijwerkingen die alleen tijdens de postmarketingbewaking werden gezien en waarvan de frequentie niet kon worden geschat, worden opgesomd onder 'niet bekend'.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of tijdens de postmarketingbewaking bij patiënten die werden behandeld met Primovist

Systeem/orgaanklasse (MedDra)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen				Overgevoeligheid/ anafylactoïde reactie (bv. shock*, hypotensie, faryngolaryngeaal oedeem, urticaria, oedeem van het gezicht, rinitis, conjunctivitis, buikpijn, hypo- esthesie, niezen, hoesten, bleekheid),
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie Parosmie	Tremor Acathisie	Rusteloosheid

Samenvatting van de productkenmerken

Systeem/orgaanklasse (MedDra)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Hartaan-doeningen			Bundeltakblok Hartkloppingen	Tachycardie
Bloedvat-aandoeningen		Verhoogde bloeddruk Overmatig blozen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Ademhalingsstoornissen (dyspneu*, ademnood)		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken Droge mond	Onprettig gevoel in de mond Overproductie van speeksel	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huiduitslag Pruritus**	Maculopapulaire uitslag Hyperhidrose	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Borstpijn Reacties op de injectieplaats (verschillende vormen)*** Het warm hebben (Koude) rillingen Vermoeidheid Zich abnormaal voelen	Gevoel van ongemak Malaise	

*Er zijn levensbedreigende en/of fatale gevallen gemeld. Die meldingen waren afkomstig van postmarketingbewaking.

**Pruritus (algemene pruritus, pruritus van het oog).

***Reacties op de injectieplaats (verschillende vormen) omvatten de volgende termen: Extravasatie op de injectieplaats, branderig gevoel op de injectieplaats, koudegevoel op de injectieplaats, irritatie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in laboratoriumwaarden zoals verhoogd serumijzer, verhoogde bilirubine, verhogingen van de levertransaminasen, verlaagde hemoglobine, hogere amylase, leukocyturie, hyperglykemie, verhoogde albumine in urine, hyponatriëmie, verhoogde anorganische fosfaten, verlaagd serumproteïne, leukocytose, hypokaliëmie, verhoogde LDH werden gemeld tijdens de klinische studies. Tijdens de klinische studies werden regelmatig ECG's verricht en bij sommige patiënten werd een voorbijgaande QT-verlenging waargenomen zonder dat dit gepaard ging met klinisch ongewenste incidenten.

Met andere gadoliniumhoudende contrastmiddelen zijn gevallen van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld en er konden geen symptomen worden vastgesteld. Eenmalige dosissen van Primovist tot 0,4 ml/kg (0,1 mmol/kg) lichaamsgewicht werden goed verdragen.

Bij een beperkt aantal patiënten werd in klinische studies een dosis van 2,0 ml/kg (0,5 mmol/kg) lichaamsgewicht getest; bij deze patiënten werd het optreden van bijwerkingen vaker waargenomen, maar er werden geen nieuwe bijwerkingen ontdekt.

In geval van een overdreven onopzettelijke overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd, onder meer met hartbewaking. In dit geval is inductie van QT-verlengingen mogelijk (zie rubriek 5.3).

Primovist kan door hemodialyse worden verwijderd. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is als preventie van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: paramagnetische contrastmiddelen, ATC-code: V08 C A10

Werkingsmechanisme

Primovist is een paramagnetisch contrastmiddel voor kernspinresonantie (MRI).

Het contrastversterkende effect komt tot stand door gadoxetaat (Gd-EOB-DTPA) een ionencomplex dat bestaat uit gadolinium (III) en het ligand ethoxybenzyldi-ethyleentriamine-pentazijnzuur (EOB-DTPA).

Als T1-gewogen scansequenties worden gebruikt bij proton-MRI, leidt de door het gadolinium-ion geïnduceerde verkorting van de spin-echo-relaxatietijd van de aangeslagen atoomkernen tot een verhoging van de signaalintensiteit en dus tot de verhoging van het beeldcontrast van bepaalde weefsels.

Farmacodynamische effecten

Dinatriumgadoxetaat veroorzaakt een duidelijke verkorting van de relaxatietijden, zelfs in lage concentraties. Bij pH 7, een magnetische veldsterkte van 0,47 T en 40°C, bedraagt de relaxiviteit (r_1) – bepaald met de invloed op de spin-echo-relaxatietijd (T_1) van de protonen in het plasma – ongeveer 8,18 l/mmol/sec en de relaxiviteit (r_2) - bepaald met de invloed op de spin-spin-relaxatietijd (T_2) – ongeveer 8,56 l/mmol/sec. Bij 1,5 T en 37°C zijn de respectieve relaxiviteiten in het plasma $r_1 = 6,9$ l/mmol/sec en $r_2 = 8,7$ l/mmol/sec. De relaxiviteit is licht omgekeerd evenredig met de sterkte van het magnetische veld.

EOB-DTPA vormt een stabiel complex met het paramagnetische gadolinium-ion met een extreem hoge thermodynamische stabiliteit ($\log K_{GdI} = 23,46$). Gd-EOB-DTPA is een zeer goed in water

oplosbare, hydrofiele stof met een verdelingscoëfficiënt tussen n-butanol en de buffer van ongeveer 0,011 bij pH 7,6.

Door het lipofiele deel van de ethoxybenzylgroep vertoont dinatriumgadoxetaat een bifasisch werkingsmechanisme: eerst distributie in de extracellulaire ruimte na een bolusinjectie en daarna een selectieve opname door de hepatocyten. De r1-relaxiviteit in leverweefsel is 16,6 l/mmol/sec (bij 0,47 T), wat resulteert in een hogere signaalintensiteit van het leverweefsel. Daarna wordt dinatriumgadoxetaat uitgescheiden in de gal.

Laesies met geen of een minimale hepatocytfunctie (cysten, metastasen, de meerderheid van de hepatocellulaire carcinomen) zullen geen Primovist accumuleren. Goed gedifferentieerde hepatocellulaire carcinomen kunnen functionerende hepatocyten bevatten en kunnen bij de afbeeldingsfase van de hepatocyten enige versterking laten zien. Daarom is ter ondersteuning van een juiste diagnose aanvullende klinische informatie nodig.

De stof vertoont bij klinisch relevante concentraties geen significante remmende interactie met enzymen.

Beeldvorming

Na een bolusinjectie met Primovist maakt dynamische beeldvorming tijdens arteriële, portoveneuze en evenwichtsfasen gebruik van in de tijd verschillende patronen van contrastversterking van de verschillende leverletsels voor het radiologisch karakteriseren van het letsel.

De versterking van leverparenchym tijdens de hepatocytfase draagt bij tot de identificatie van het aantal, de segmentale distributie, de visualisatie en de aflijning van leverlaesies, waardoor de laesiedetectie wordt verbeterd. De verschillen in het patroon van contrastversterking/contrastafname van de leverlaesies vervolledigt de informatie uit de dynamische fase.

De late (hepatocyt-) fase kan 20 minuten na de injectie worden onderzocht met een onderzoeksvenster dat minstens 120 minuten aanhoudt. De resultaten van de diagnostische en technische doeltreffendheid uit de klinische studies tonen een minimale verbetering 20 minuten na de injectie ten opzichte van 10 minuten na de injectie.

Het onderzoeksvenster wordt bij patiënten die hemodialyse nodig hebben en bij patiënten met verhoogde bilirubinewaarden (> 3 mg/dl) beperkt tot 60 minuten.

De leverexcretie van Primovist resulteert in een versterking van de galstructuren.

De fysisch-chemische eigenschappen van de gebruiksklare Primovist-oplossing zijn de volgende:

Osmolaliteit bij 37°C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viscositeit bij 37°C (mPa·s)	1,19
Dichtheid bij 37°C (g/ml)	1,0881
pH	7,4

Pediatrische patiënten

Er werd een observationele studie uitgevoerd bij 52 pediatrie patiënten (in de leeftijd van > 2 maanden tot < 18 jaar). De patiënten werden verwezen voor een MRI van de lever met Primovist voor evaluatie van vermoedelijke of bekende focale leverletsels. Aanvullende diagnostische informatie werd verkregen door vergelijking van een combinatie van MRI-beelden van de lever met en zonder contrast met MRI-beelden zonder contrast. Er werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd, maar volgens de onderzoeker was geen enkele toe te schrijven aan Primovist. Gezien het retrospectieve karakter van de studie en het kleine aantal patiënten kan geen definitieve conclusie worden getrokken over de werkzaamheid en de veiligheid in die populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het concentratie/tijd-profiel van Gd-EOB-DTPA gekenmerkt door een bi-exponentiële daling.

Gd-EOB-DTPA verspreidt zich in de extracellulaire ruimte (distributievolume bij steady state ongeveer 0,21 l/kg).

De stof vertoont slechts een geringe eiwitbinding (minder dan 10%).

De verbinding diffundeert zich slechts in geringe mate door de placentabarrière.

Dinatriumgadoxetaat is een lineair gadolinium bevattend contrastmiddel (GdCA). Studies hebben aangetoond dat, na blootstelling aan GdCA's, gadolinium in het lichaam kan achterblijven in de hersenen en in andere weefsels en organen. Met de lineaire GdCA's kan dit een dosis-afhankelijke toename in T1 gewogen signaalintensiteit geven in de hersenen, met name in de nucleus dentatus, globus pallidus en thalamus. De toename in signaalintensiteit en niet klinische gegevens duiden erop dat gadolinium vrijkomt uit lineaire GdCA's.

Biotransformatie

Dinatriumgadoxetaat wordt niet gemetaboliseerd.

Eliminatie

De eliminatie van Gd-EOB-DTPA vindt in dezelfde mate plaats via de nieren als via de lever- en galwegen. De halfwaardetijd van Gd-EOB-DTPA was ongeveer 1,0 uur. De farmacokinetiek was dosislineair tot aan de dosis van 0,4 ml/kg (100 micromol/kg).

Er is een totale serumklaring (Cl_{tot}) van ongeveer 250 ml/min geregistreerd, terwijl de nierklaring (Cl_r) overeenstemt met ongeveer 120 ml/min.

Kenmerken bij speciale patiëntenpopulaties

Bejaarde populatie (65 jaar en ouder)

In overeenstemming met de fysiologische veranderingen van de nierfunctie volgens de leeftijd, daalde de plasmaklaring van dinatriumgadoxetaat van 210 ml/min bij niet-bejaarde personen tot 163 ml/min bij bejaarden van 65 jaar en ouder. De terminale halfwaardetijd en de systemische blootstelling waren hoger bij bejaarden (respectievelijk 2,3 u en 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$, tegen 1,6 u en 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$). De renale excretie was bij alle proefpersonen volledig na 24 u, zonder verschil tussen bejaarde en niet bejaarde gezonde personen.

Nier- en/of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie werd in vergelijking met personen met een normale leverfunctie, een lichte tot middelmatige stijging van de plasmaconcentratie, halfwaardetijd en urinaire uitscheiding waargenomen, evenals een daling van de uitscheiding via hepatobiliaire weg. Er werden echter geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de leversignaalversterking. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, vooral bij patiënten met abnormaal hoge ($> 3 \text{ mg/dl}$) serumbilirubinewaarden, was de AUC verhoogd tot 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$, tegen 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$ in de controlegroep. De eliminatiehalfwaardetijd was gestegen tot 2,6 u, tegen 1,8 u in de controlegroep. De hepatobiliaire excretie daalde opmerkelijk tot 5,7% van de toegediende dosis en de leversignaalversterking was lager bij deze patiënten.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie nam de AUC met een factor 6 toe tot ongeveer 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$ en nam de terminale halfwaardetijd toe tot ongeveer 20 u. Hemodialyse versnelde de klaring van dinatriumgadoxetaat (zie rubriek 4.4). In een gemiddelde dialysesessie met een duur van ongeveer 3 uur werd ongeveer 30% van de dinatriumgadoxetaatdosis verwijderd door hemodialyse, die 1 uur na de injectie werd gestart. Naast de klaring via hemodialyse, werd een significante fractie van de toegediende dosis gadoxetaat bij deze patiënten uitgescheiden via de gal, wat blijkt uit een gemiddelde recuperatie van ongeveer 50% in de feces binnen 4 dagen (spreiding 24,6% tot 74,0%, n=6 patiënten).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van de acute en subchronische toxiciteit, genotoxiciteit en mogelijkheid tot contactsensitisatie.

Cardiale veiligheid

Bij telemetrisch bewuste honden werd een kleine en voorbijgaande verlenging van QT waargenomen met de hoogste geteste dosis van 0,5 mmol/kg, wat 20 maal de dosis bij de mens betekent. Bij geïsoleerde papillaire spieren van de cavia blokkeerde Gd-EOB-DTPA in hoge concentraties het HERG kanaal en verlengde de duur van de actiepotentiaal. Dit is een aanwijzing dat Primovist mogelijk een verlenging van QT zou kunnen veroorzaken bij overdosering.

Er werden geen vaststellingen gedaan bij veiligheidsfarmacologische studies in andere orgaansystemen.

Reproductietoxiciteit en lactatie

In een embryotoxiciteitsonderzoek bij konijnen werden een verhoogd aantal afstotingen na implantatie en een toegenomen abortuspercentage waargenomen na herhaalde toediening van 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, wat ongeveer overeenkomt met 25,9-maal (op basis van het lichaamsoppervlak) of ongeveer 80 maal (op basis van het lichaamsgewicht) de aanbevolen dosis bij mensen. Bij zogende ratten werd minder dan 0,5% van de intraveneus toegediende dosis (0,1 mmol/kg) van radioactief gemerkt gadoxetaat uitgescheiden in de moedermelk. De absorptie na orale toediening was met 0,4% zeer laag bij ratten.

Gegevens van jonge dieren

Het onderzoek naar toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde toediening bij neonatale en jonge ratten verschilde niet kwalitatief van de bij volwassen ratten waargenomen toxiciteit, maar de jonge ratten zijn gevoeliger.

Lokale tolerantie

Lokale intolerantiereacties werden enkel na intramusculaire toediening van Gd-EOB-DTPA waargenomen.

Carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trinatriumcaloxetaat
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Trometamol
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar (glazen voorgevulde spuit).
3 jaar (plastic voorgevulde spuit).

Dit geneesmiddel dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen spuit: voorgevulde spuit van 10 ml, bestaande uit een kleurloze, gesiliconiseerde cilinder van type I glas (PhEur), een gesiliconiseerde zuigerstop van chlorobutyl-elastomeer, een chlorobutyl-elastomeer rubberen stop, een Luer Lock-adapter van polysulfon en een veiligheidsdop van polypropyleen.

Plastic spuit: voorgevulde spuit van 10 ml, bestaande uit een kleurloze, plastic cilinder van cycloolefinepolymeer met een dop van de tip uit thermoplastisch elastomeer ,afgesloten met een zuigerstop van gesiliconiseerd bromobutyl.

De verpakkingsgrootten zijn:

- 1, 5 en 10 x 5 ml (in voorgevulde spuit van 10 ml)
- 1, 5 en 10 x 7,5 ml (in voorgevulde spuit van 10 ml) (enkel uit glas)
- 1, 5 en 10 x 10 ml (in voorgevulde spuit van 10 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Inspectie

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot bleekgele oplossing. Ze moet vóór gebruik visueel onderzocht worden.

Primovist mag niet worden gebruikt bij ernstige verkleuring, aanwezigheid van deeltjes of beschadigde verpakking.

Verwerking

De voorgevulde spuit moet onmiddellijk voor het onderzoek uit de verpakking worden genomen en voor injectie worden klaargemaakt.

De stop dient onmiddellijk voor gebruik verwijderd te worden van de voorgevulde spuit.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het afneembare traceeretiket op de voorgevulde spuit moet op het dossier van de patiënt worden gekleefd voor een accurate registratie van het gebruikte gadoliniumcontrastmiddel. Ook de gebruikte dosis moet worden genoteerd. Als elektronische patiëntendossiers gebruikt worden, moeten de naam van het product, het lotnummer en de dosis in het patiëntendossier ingevoerd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, glazen spuit met 5 ml:	BE281407
Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, glazen spuit met 7,5 ml:	BE281425
Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, glazen spuit met 10 ml:	BE281443

Samenvatting van de productkenmerken

Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, plastic spuit met 5 ml:	BE494284
Primovist 0,25 mmol/ml oplossing voor injectie, plastic spuit met 10 ml:	BE494293

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/03/2006

Datum van hernieuwing van de vergunning: 26/03/2014

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2024