

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 0,25 mmol dinatriumgadoxetaat (dinatrium-Gd-EOB-DTPA), overeenkomend met 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 per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, voorgevulde spuit
Heldere, kleurloze tot lichtgele 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 kernspinresonantietomografie (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) en wanneer vertraagde fase beeldvorming vereist is.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik met intraveneuze toediening.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

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

Raadpleeg rubriek 5.1 voor gedetailleerde informatie over de beeldvorming.
Voor aanvullende instructies zie rubriek 6.6.

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 aangaande herhaald gebruik van Primovist.

Aanvullende informatie over speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Het gebruik van Primovist dient te worden vermeden bij patiënten met een nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien gebruik van Primovist niet kan worden vermeden, dient de dosis niet groter te zijn dan 0,025 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient Primovist niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Primovist is niet aangetoond bij patiënten onder de 18 jaar. De huidige, beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere 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 ten aanzien van MRI moeten in acht worden genomen, zoals het 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 wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van Primovist te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.

Er zijn meldingen geweest van nefrogene systemische fibrose (NSF) in verband met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met een ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten.

Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij Primovist, dient het te worden vermeden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten in de perioperatieve levertransplantatieperiode, tenzij de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na toediening van Primovist kan zinvol zijn om Primovist uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat de inzet van hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, rechtvaardigt.

Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadoxetaat verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

Patiënten met een cardiovasculaire aandoening

Voorzichtigheid is geboden wanneer Primovist toegediend wordt aan patiënten met ernstige cardiovasculaire problemen, omdat tot op heden slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn. Primovist mag niet worden gebruikt bij patiënten met onbehandelde hypokaliëmie.

Primovist moet met speciale zorg worden gebruikt bij patiënten:

- met een bekend congenitaal verlengd-QT-syndroom, of bij wie dit aangeboren syndroom in de familie-anamnese voorkomt
- van wie bekend is dat zij eerder aritmiën kregen tijdens het gebruik van medicijnen die de cardiale repolarisatie verlengen
- die op dit moment een geneesmiddel gebruiken waarvan bekend is dat het de cardiale repolarisatie verlengt, bijvoorbeeld een klasse III-anti-aritmicum (bijvoorbeeld amiodaron of sotalol).

Primovist kan bij individuele patiënten QT-verlenging van voorbijgaande aard veroorzaken (zie rubriek 5.3).

Overgevoeligheid

Het is bekend dat allergie-achtige reacties, waaronder shock, zeldzaam zijn na het toedienen van gadoliniumhoudende MRI-contrastmiddelen. De meeste van deze reacties treden binnen een half uur na toediening van contrastmiddelen op. Echter, net zoals bij andere contrastmiddelen van deze groep, kunnen vertraagde reacties in zeldzame gevallen na uren tot dagen optreden. Medicatie voor de behandeling van overgevoeligheidsreacties is noodzakelijk, evenals voorbereid zijn op het handelen bij spoedgevallen.

De kans op overgevoeligheidsreacties is groter bij:

- eerdere reactie op contrastmiddelen
- voorgeschiedenis van astma bronchiale
- voorgeschiedenis van allergische aandoeningen.

Bij patiënten met een aanleg voor allergie (vooral met een voorgeschiedenis van de hierboven genoemde aandoeningen) moet het besluit om Primovist te gebruiken worden gemaakt na bijzonder zorgvuldige inschatting van de risico's en voordelen.

Bij patiënten die bètablokkers gebruiken, kunnen de overgevoeligheidsreacties heviger zijn, in het bijzonder als zij astma bronchiale hebben. 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 het injecteren 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 2 g voor een volwassene, (4,1% (82 mg) gebaseerd op de hoeveelheid die bij een persoon van 70 kg wordt gebruikt). De dosis is 0,1 ml/kg lichaamsgewicht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien het transport van gadoxetaat naar de lever door OATP-transporters kan worden gemedieerd, kan het niet worden uitgesloten dat krachtige OATP-remmers geneesmiddelinteracties zouden kunnen veroorzaken waardoor het levercontrasteffect vermindert. Er zijn echter geen klinische gegevens gepresenteerd om die theorie te ondersteunen.

Een interactiestudie bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat toediening samen met erythromycine de werkzaamheid en farmacokinetiek van Primovist niet beïnvloedde. Er zijn 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 onderzoeken

De bepaling van serumijzer met behulp van complexometrische methoden (bijv. de ferrocine complexatiemethode) kan tot 24 uur na het onderzoek met Primovist tot valse waarden leiden door het vrije complexvormende middel dat zich in de contrastmiddeloplossing bevindt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gadoxetaat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoeken is reproductietoxiciteit gebleken na herhaalde toediening van hoge doses (zie rubriek 5.3). Primovist dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische situatie van de vrouw het gebruik van gadoxetaat vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het doorgaan met het geven van borstvoeding of het onderbreken ervan gedurende een periode van 24 uur na toediening van Primovist, dient te worden bepaald door de arts en de voedende moeder.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek wees niet op een afname van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 totale veiligheidsprofiel van Primovist is gebaseerd op gegevens van meer dan 1900 patiënten uit klinische studies en van post-marketing-surveillance.

De vaakst waargenomen bijwerkingen ($\geq 0,5\%$) bij patiënten die Primovist kregen toegediend, zijn misselijkheid, hoofdpijn, hitte-aanval, verhoogde bloeddruk, rugpijn en duizeligheid.

De meest ernstige bijwerking bij patiënten die Primovist kregen toegediend, is anafylactische shock.

Vertraagde allergische reacties (uren tot verscheidene dagen later) zijn zelden waargenomen.

De meeste bijwerkingen waren van voorbijgaande aard en van lichte tot matige intensiteit.

Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen die met Primovist zijn waargenomen, worden in de tabel hieronder weergegeven. Zij zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklassen (MedDRA versie 12.1). De meest geschikte MedDRA term voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking en zijn synoniemen en verwante aandoeningen is gebruikt.

Bijwerkingen van klinische studies zijn gerangschikt volgens hun frequenties. Frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$. De bijwerkingen die alleen zijn waargenomen tijdens post-marketing-surveillance en waarvoor geen frequentie kon worden bepaald, staan vermeld onder 'Niet bekend'.

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of gedurende post-marketing-surveillance bij patiënten behandeld met Primovist.

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid/ anafylactische reactie (bijv. shock*, hypotensie, pharyngolaryngeaal oedeem, urticaria, gezichtsoedeem, rhinitis, conjunctivitis, abdominale pijn, hypesthesie, niezen, hoesten, bleekheid)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Duizeligheid Dysgeusie Paresthesie Parosmie	Tremor Acathisie	Rusteloosheid
Hartaandoeningen			Bundeltakblok Palpitatie	Tachycardie
Bloedvataandoeningen		Verhoogde bloeddruk Blozen		

Systeem/orgaan-klasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Ademhalingsaandoeningen (dyspneu*, ademnood)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Overgeven Droge mond	Oraal ongemak Speekselhypersecretie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Pruritus**	Maculopapulaire uitslag Hyperhidrosis	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pijn op de borst Injectieplaatsreacties (verschillende vormen)*** Hitte-aanval Rillingen Vermoeidheid Zich raar voelen	Gevoel van onbehagen Malaise	

* Levensbedreigende en/of fatale gevallen zijn gemeld. Deze meldingen zijn post-marketing ontvangen.

** Pruritus (gegeneraliseerde pruritus, pruritus aan het oog)

*** Injectieplaatsreacties (verschillende vormen) omvatten: injectieplaatsextravasatie, branderig gevoel op de injectieplaats, koud gevoel 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, verlaagd hemoglobine, hogere amylase, leukocyturie, hyperglykemie, verhoogde albumine in urine, hyponatriëmie, verhoogde anorganische fosfaten, verlaagd serumproteïne, leukocytose, hypokaliëmie en verhoogde LDH werden gemeld tijdens de klinische studies. Tijdens de klinische studies werden de ecg's regelmatig gecontroleerd en bij sommige patiënten werd een QT-verlenging van voorbijgaande aard waargenomen zonder enige hiermee samenhangende klinische bijwerkingen.

Gevalen van nefrogene systemische fibrose (NSF) zijn gemeld met andere gadoliniumhoudende contrastmedia (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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld en er konden geen symptomen worden vastgesteld. Enkelvoudige doses 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 excessieve, 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 ter preventie van nefrogene systemische fibrose (NSF).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: paramagnetische contrastmiddelen, ATC-code: V08 C A10.

Werkingsmechanisme

Primovist is een paramagnetisch contrastmiddel voor magnetic resonance imaging.

Het contrastversterkende effect komt tot stand door gadoxetaat (Gd-EOB-DTPA), een ionisch complex bestaande uit gadolinium (III) en het ligand ethoxybenzyl-diethyleentriamine-penta-azijnzuur (EOB-DTPA).

Wanneer T1-gewogen sequenties worden gebruikt bij proton magnetic resonance imaging, leidt de door het gadolinium-ion geïnduceerde verkorting van de longitudinale relaxatie van de aangeslagen atoomkernen tot een verhoging van de signaalintensiteit en dus tot verhoging van het beeldcontrast van bepaalde weefsels.

Farmacodynamische effecten

Dinatriumgadoxetaat leidt tot een duidelijke verkorting van de relaxatietijd zelfs bij lage concentraties. Bij pH 7, een sterkte van het magnetisch veld van 0,47 T en 40° C bedraagt de relaxiviteit (r_1) - bepaald door de invloed op de longitudinale relaxatie (T_1) van protonen in plasma – ongeveer 8,18 l/mmol/sec en de relaxiviteit (r_2) – bepaald door de invloed op de spin-spin relaxatie (T_2) – is ongeveer 8,56 l/mmol/sec. Bij 1,5 T en 37° C zijn de respectievelijke relaxiviteiten in plasma $r_1 = 6,9$ l/mmol/sec en $r_2 = 8,7$ l/mmol/sec. De relaxiviteit vertoont een geringe omgekeerde afhankelijkheid van 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 een buffer met een pH van 7,6, van ongeveer 0,011. Vanwege zijn lipofiele ethoxybenzylgroep vertoont dinatriumgadoxetaat een bifasisch werkingsmechanisme: eerst een verdeling over de extracellulaire ruimte na een bolusinjectie en daaropvolgend een selectieve opname door hepatocyten. De relaxiviteit r_1 in leverweefsel bedraagt 16,6 l/mmol/sec (bij 0,47 T) wat resulteert in een versterkte signaalintensiteit van leverweefsel. Daaropvolgend wordt dinatriumgadoxetaat in gal uitgescheiden.

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

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

Beeldvorming

Na een bolusinjectie met Primovist gebruikt de dynamische beeldvorming tijdens arteriële, portoveneuze en equilibriumfasen het in de tijd verschillende contrastversterkingspatroon van de verschillende leverlaesies als basis voor het radiologisch karakteriseren van de laesie.

De aankleuring van leverparenchym tijdens de hepatocyt fase draagt bij tot de identificatie van het aantal, de segmentale distributie, de visualisatie en de afgrenzing van leverlaesies, waardoor de laesiedetectie wordt verbeterd. De verschillen in het patroon van aankleuring/contrastafname van de leverlaesies vult de informatie uit de dynamische fase aan.

De vertraagde (hepatocyt)fase kan 20 minuten na de injectie worden onderzocht met een imaging window dat minstens 120 minuten aanhoudt. De resultaten van de diagnostische en technische werkzaamheid uit de klinische studies tonen een minimale verbetering 20 minuten na de injectie ten opzichte van die bij 10 minuten na de injectie.

De imaging window is beperkt tot 60 minuten bij patiënten die hemodialyse nodig hebben en bij patiënten met verhoogde bilirubinewaarden (> 3 mg/dl).

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 met 52 pediatrische patiënten (in de leeftijd van ouder dan 2 maanden tot 18 jaar). De patiënten waren doorverwezen voor door Primovist versterkte lever MRI om vermoede of bekende focale leverlaesies te evalueren. Additionele, diagnostische informatie werd verkregen wanneer gecombineerde, onversterkte en versterkte lever MR beelden werden vergeleken met alleen onversterkte MR beelden. Er zijn ernstige bijwerkingen gemeld, maar geen van de bijwerkingen werd door de onderzoeker als gerelateerd aan Primovist beoordeeld. Vanwege de retrospectieve aard en de kleine omvang van de steekproef van deze studie kan er geen definitieve conclusie worden getrokken aangaande de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening werd het concentratie/tijdprofiel van Gd-EOB-DTPA gekenmerkt door een bi-exponentiële afname.

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 stof diffundeert 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

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

In overeenstemming met de fysiologische veranderingen van de nierfunctie bij het toenemen van de leeftijd werd de plasmaklaring van dinatriumgadoxetaat verminderd van 210 ml/min bij niet ouderen

tot 163 ml/min bij ouderen van 65 jaar en ouder. Terminale halfwaardetijd en systemische blootstelling waren hoger bij ouderen (2,3 uur en 197 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, tegen 1,6 uur en 153 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ respectievelijk). De renale uitscheiding was volledig na 24 uur bij alle personen zonder verschil tussen oudere en niet oudere, gezonde personen.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie werd, in vergelijking met personen met een normale leverfunctie, een lichte tot matige 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 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ in vergelijking met 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ bij de controlegroep. De eliminatiehalfwaardetijd was verhoogd tot 2,6 uur in vergelijking met 1,8 uur bij de controlegroep. De hepatobiliaire uitscheiding nam aanzienlijk af tot 5,7% van de toegediende dosis en de leversignaalversterking is verminderd bij deze patiënten.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie nam de AUC met factor 6 toe tot ongeveer 903 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ en de terminale halfwaardetijd nam toe tot ongeveer 20 uur. 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 dosis dinatriumgadoxetaat verwijderd door hemodialyse die 1 uur na de injectie begon. Naast de klaring door hemodialyse wordt bij deze patiënten een significant deel van de toegediende dosis gadoxetaat via de gal uitgescheiden zoals wordt aangetoond door een gemiddelde recovery van ongeveer 50% in feces binnen 4 dagen (bereik 24,6% tot 74,0%, n=6 patiënten).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit conventionele studies van de acute en subchronische toxiciteit, genotoxiciteit en het potentieel van contact-sensitisatie duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Hartveiligheid

Bij telemetrisch gecontroleerde honden die bij kennis waren, werd een kleine en voorbijgaande verlenging van QT waargenomen bij de hoogste geteste dosis van 0,5 mmol/kg, wat 20 maal de dosis bij de mens betekent. Bij hoge concentraties blokkeerde Gd-EOB-DTPA het HERG-kanaal en verlengde het de duur van de actiepotentiaal in afzonderlijke papillaire spieren van cavia's. Dit is een aanduiding dat Primovist mogelijkwijze een verlenging van QT zou kunnen veroorzaken bij overdosering.

Bij farmacologische veiligheidsstudies in andere orgaansystemen werden geen bevindingen gedaan.

Reproductietoxicologie en lactatie

In een embryotoxiciteitsonderzoek bij konijnen werd na herhaalde toediening van 2,0 mmol/kg Gd-EOB-DTPA, wat 25,9 keer (gebaseerd op het lichaamsoppervlak) of ongeveer 80 keer (gebaseerd op het lichaamsgewicht) de aanbevolen dosis bij mensen vertegenwoordigt, een verhoogd aantal afstotingen na implantatie en een toegenomen abortuspercentage waargenomen.

Bij zogende ratten werd minder dan 0,5% van de intraveneus toegediende dosis (0,1 mmol/kg) van radioactief gelabeld gadoxetaat uitgescheiden in de moedermelk. Absorptie na orale toediening was met 0,4% erg 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 worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

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

Het product moet onmiddellijk na openen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen spuiten: voorgevulde spuiten van 10 ml, bestaande uit een kleurloze, gesiliconiseerde cilinder van type I-glas (Ph.Eur.), een gesiliconiseerde plunjerstop van chloorbutyl-elastomeer, een chloorbutyl-elastomeer rubberen injectiespuitdop, een Luer Lock-adapter van polysulfon en een veiligheidsdop van polypropyleen.

Plastic spuiten: voorgevulde spuiten van 10 ml, bestaande uit een kleurloze plastic cilinder van cyclo-olefine polymeer met een thermoplastisch elastomere beschermkap, afgesloten met een gesiliconiseerde broombutyl zuiger.

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) (alleen 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 lichtgele oplossing.
Het moet vóór gebruik visueel geïnspecteerd worden.

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

Verwerking

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

De dop op de punt dient vlak voor gebruik van de voorgevulde spuit te worden verwijderd.

Verwijdering

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

Het afneembare traceeretiket op de voorgevulde spuiten moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend contrastmiddel is gebruikt. Ook dient de toegediende dosis te worden gedocumenteerd. Als een elektronisch patiëntendossier wordt gebruikt, moeten de naam van het product, het chargenummer en de dosis in het patiëntendossier worden ingevoerd.

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

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

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

Primovist is ingeschreven in het register van geneesmiddelen onder RVG 31393.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2005

Datum van laatste verlenging: 26 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 7: 1 augustus 2022.