

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ProHance 279,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 279,3 mg gadoteridolia (0,5 mmol/ml).

Yksi 10 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 2793 mg gadoteridoli.

Yksi 15 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4189,50 mg gadoteridolia.

Yksi 17 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4748,10 mg gadoteridolia.

ProHancen osmolaliteetti on noin kaksinkertainen plasmiaan verrattuna, ts. 0,63 Osmol/kg 37 °C:ssa ja se on hypertoninen. Tiheys on 1,140 kg/l 25 °C:ssa, viskositeetti 2,0 mPa.s 20 °C:ssa ja 1,3 37 °C:ssa. pH on 6,5 - 8,0.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Valmisteen kuvaus: Kirkas tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kontrastin parantaminen kraniaalisessa ja spinaalisissa magneettikuvauksissa. Aikuisilla voidaan käyttää myös koko kehon magneettikuvauksissa mukaan lukien pään, kaulan, maksan, rintojen, luurankolihasiston ja pehmytkudosten patologiset tutkimukset.

Rinnan neoplasmoja epäiltäessä MR ei ole mammografiaa korvaava, vaan täydentävä tutkimus. Lapsilla voidaan käyttää vain yli 2-vuotiailla kraniaalisissa ja spinaalisissa magneettikuvauksissa neoplasmaa epäiltäessä.

ProHance-valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Suosittelun annos kraniaalisessa ja spinaalisessa magneettikuvauksessa on 0,2-0,6 ml (0,1-0,3 mmol) painokiloa kohti ja se annetaan nopeana suonensisäisenä infuusiona tai bolusinjektiona. Useimpien aivojen ja selkäytimen patologisten tilojen kuvaamiseen suositellaan annosta 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg). Epäiltäessä aivometastaaseja tai muita vaikeasti esiin saatavia leesioita on osoittautunut tarpeelliseksi käyttää annosta 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg). Koko kehon magneettikuvauksissa suositeltu annos on 0,2 ml painokiloa kohti (0,1 mmol /kg).

Varjoaineen täydellisen injektioitumisen varmistamiseksi ruisku tulee huuhdella 5 ml:lla fysiologista keittosuolaliuosta, huuhte injektoidaan. Magneettikuvaus on suoritettava tunnin kuluessa ProHance-injektion antamisesta.

Varjoaineiden injisoinnissa on noudatettava varovaisuutta, jotta ainetta ei joutuisi suonen ulkopuolelle.

Mikäli lääkärin klinisen arvion perusteella tarvitaan peräkkäisiä tai toistuvia tutkimuksia, annosten välillä on pidettävä 6 tunnin tauko, jotta mahdollistettaisiin lääkkeen normaali puhdistuma elimistöstä.

Pediatriset potilaat

Lasten kraniaalisissa ja spinaalisissa magneettikuvauksissa neoplasmaa epäiltäessä suositeltu annos on 0,2 ml painokiloa kohti (0,1 mmol /kg).

ProHance-valmisteen käyttöä alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella.

Koko vartalon MRI:tä ei suositella alle 18-vuotiaille.

ProHance-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 6 kuukauden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.3).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

ProHancea tulisi käyttää vakavaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sairastaville potilaille ja perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa oleville potilaille ainoastaan huolellisen hyöty/riski-arvioinnin jälkeen ja jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä (ks. kohta 4.4). Jos ProHancen käyttö on välttämätöntä, annoksen tulisi olla enintään 0,1 mmol/painokilo. Kuvauksessa ei tulisi käyttää yhtä annosta enempää. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, ProHance-injektioita ei pidä toistaa ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulisi noudattaa käytettäessä vanhuksille (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Gadoteridoli on vasta-aiheista vaikuttavalle aineelle gadoteridolille tai sen aineosille yliherkille potilaille.

ProHance-valmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 6 kuukauden ikäisille lapsille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita, joilla on ollut allergioita, lääkereaktioita tai muita yliherkkyyksiä, pitää tarkkailla huolellisesti toimenpiteen ja varjoaineen annostelun ajan sekä niin pitkään kuin lääkäri katsoo tarpeelliseksi ottaen huomioon potilaan kunnon.

Kuten muidenkin gadoliniumkelaattien, myös ProHance-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisia, anafylaktoidisia ja yliherkkyyksireaktioita. Vakavuudeltaan reaktiot ovat olleet eriaisteisia mukaan lukien anafylaktinen sokki sekä kuolema. Reaktioihin on liittynyt yksi tai useampi elinjärjestelmä, useimmiten hengityselimet, sydän ja verisuonet ja/tai limakalvot ja iho. Anafylaktista sokkia on raportoitu ProHance-valmisteen käytön yhteydessä erittäin harvoin.

Hätätoimenpiteisiin tarvittavien asianmukaisten lääkkeiden ja välineiden tulee olla helposti saatavilla.

ProHancea käytettäessä tulee noudattaa magneettikuvauksen yhteydessä vakiintuneita varotoimenpiteitä. Erityisesti on vältettävä ferromagneettisia esineitä, kuten sydämentahdistin tai aneurysmapuristin.

Munuaisten vajaatoiminta

Ennen ProHance-hoidon aloittamista on suositeltavaa, että kaikki potilaat tutkitaan mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan varalta laboratoriotutkimuksella.

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vakava munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Maksansiirtopotilaat ovat erityisen alttiita, koska akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys tässä ryhmässä on korkea. Koska on mahdollista, että ProHance voi aiheuttaa NSF:ää, sitä tulisi tästä syystä käyttää ainoastaan huolellisen riski/hyöty-arvioinnin jälkeen potilaille, joilla

on vakava munuaisten vajaatoiminta ja perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilaille ja ainoastaan jos diagnostinen tieto on välttämätöntä eikä ole saatavissa ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä.

Hemodialyysi pian ProHancen annon jälkeen voi olla tarpeen ProHancen poistamiseen elimistöstä. Ei ole näyttöä, joka tukisi hemodialyysihoidon aloittamista NSF:n estoon tai hoitoon potilaille, jotka eivät vielä saa hemodialyysihoidoa.

Potilailla, jotka sairastavat epilepsiaa tai joilla on aivovamma, saattaa olla suurentunut riski saada kouristuksia tutkimuksen aikana. Varotoimet (esim. potilaan tarkkailu) ovat tarpeen tutkittaessa näitä potilaita ja kouristusten nopeassa hoidossa tarvittavien laitteiden ja lääkkeiden tulee olla helposti saatavilla.

Vanhukset

Koska gadoteridolin munuaispuhdistuma voi olla vanhuksilla alhaisempi, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat munuaisten vajaatoiminnan varalta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Gadoteridolilla ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gadoteridolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). ProHancea ei pidä käyttää raskauden aikana ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa gadoteridolilla.

Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä (ks. kohta 5.3). Normaaleita hoitoannoksia käytettäessä ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolesta. Lääkärin ja imettävän äidin on harkittava, jatketaanko rintaruokintaa tai lopetetaanko se 24 tunniksi ProHance-annostelun jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

ProHance ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

ProHance-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan. Spontaanisti raportoidut haittavaikutukset on sisällytetty luokan ”Tuntemattomat” alle. Haittavaikutuksia, joiden esiintymistiheys on yli 2 %, ei ollut.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Yleiset ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$ - $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1\,000$)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Immuuni- järjestelmä			anafylaktiset/ anafylaktoidiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt			levottomuus	
Hermosto		päänsärky, parestesia, huimaus, makuhäiriöt	henkisen suorituskyvyn lasku, epänormaali koordinaatio, kouristus	tajunnanmenetyt, kooma, vasovagaalinen reaktio*
Silmät		lisääntynyt kyynelvuoto		
Kuulo ja			tinnitus	

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset			
	Yleiset ($\geq 1/100$ - <1/10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$ - <1/100)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ - <1/1\ 000)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
tasapainoelin				
Sydän			rytmihäiriö (arrhythmia nodalis)	sydämenpysähdys
Verisuonisto		punastuminen, matala verenpaine		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			kurkunpääkouristus, hengenahdistus, nuha, yskä, hengityskatko, vinkuva hengitys	hengityksen pysähtyminen, keuhkoedeema
Ruoansulatus- elimistö	pahoinvointi	kuiva suu, oksentelu	mahakipu, kielen turvotus, suun kutina, ientulehdus, löysät ulosteet	
Iho ja ihonalainen kudos		kutina, ihottuma, nokkosihottuma	kasvojen turvotus	
Luusto, lihakset ja sidekudos			tuki- ja liikuntaelimistön jäykkyys	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti munuaisten vajaatoiminta**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu injektiokohdassa, injektiokohdan reaktiot, heikkous	rintakipu, kuume	
Tutkimukset		kohonnut sydämen syke		

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

*Vasovagaaliset reaktiot

Vasovagaalisia reaktioita, jotka harvoin johtavat vasovagaaliseen pyörtymiseen, on raportoitu ProHance-annostelun aikana tai välittömästi sen jälkeen. Tila on usein yhteydessä tunneperäiseen ahdistukseen tai kivuliaaseen/epämiellyttävään ärsyккеeseen (esim. neulanpisto suoneen annostellessa). Tavallisia oireita ovat pahoinvointi, huimaus ja hikoilu.

Vaikeissa, mahdollisesti pyörtymiseen johtavissa tapauksissa potilaat ovat yleensä kalpeita ja hikoilevat, tajunnan taso muuttuu ja sydän lyö harvemmin (bradykardia). Lisäksi potilaat voivat tuntea pelkoa, rauhattomuutta, heikotusta ja voimakasta syljeneritystä. Reaktion asianmukainen tunnistaminen ja erotusdiagnoosi yliherkkyys-/anafylaktoidisesta reaktiosta on elintärkeää, jotta asianmukaisten hoitotoimenpiteiden avulla voidaan vagaalinen stimulaatio palauttaa.

**Akuutti munuaisten vajaatoiminta

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu potilailla, joilla on ennestään vaikea munuaishäiriö.

Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Kuten muidenkin gadoliniumkeilaattien, myös ProHance-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisia, anafylaktoidisia ja yliherkkyysreaktioita. Vakavuudeltaan reaktiot ovat olleet eriaisteisia mukaan lukien anafylaktinen sokki sekä kuolema. Reaktioihin on liittynyt yksi tai useampi elinjärjestelmä, useimmiten hengityselimet, sydän ja verisuonet ja/tai limakalvot ja iho. Tavallisesti raportoituja oireita ovat olleet kurkun ahtaus, kurkun ärsytys, hengenahdistus, epämiellyttävä tunne rinnassa, kuumuuden tunne, nielemisvaikeudet, polttava tunne, nielun ja kurkunpään turvotus sekä matala verenpaine.

Nefrogeeninen systeeminen fibroosi

Yksittäisiä tapauksia nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu ProHancen käytön yhteydessä, näistä useimmat olivat potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti muita gadoliniumia sisältäviä varjoaineita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

ProHance-valmisteen turvallisuusprofiili on samanlainen aikuisilla ja lapsilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yhtään yliannostustapausta ei ole tähän mennessä havaittu, joten merkkejä yliannostuksesta tai yliannostukseen liittyviä oireita ei ole identifioitu. Yliannostuksen yhteydessä potilasta tulee tarkkailla ja hoitaa oireiden mukaisesti.

ProHance voidaan poistaa hemodialyysillä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että hemodialyysi soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisyyn.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, MRI-kuvausaineet, ATC-koodi: V08CA04

Gadoteridoli on ionittumaton paramagneettinen varjoaine magneettikuvausta (MRI) varten. Magneettikenttään joutuessaan gadoteridoli lyhentää T₁ relaksaatioaikaa kohdealueella. Suositelluilla annoksilla saadaan parhaat tulokset T₁-painotetuissa peräkkäisissä kerrossarjoissa.

Veri-aivoesteen vahingoittuminen tai epänormaali verisuonikkuus mahdollistaa gadoteridolin kumuloitumisen sellaisiin leesionihin kuin neoplasmat, absessit ja subakuutit infarktut.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen: Gadoteridolin jakautumistila, 0,2 l/kg, on yhtä suuri kuin ekstrasellulaarisen veden, eli 14 litraa. Suonensisäisesti annetun gadoteridolin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,6 tuntia. Gadoteridolin ei ole havaittu sitoutuvan seerumin proteiineihin koe-eläimillä.

Metaboloituminen: Gadoteridoli ei biotransformoidu eikä hajoa elimistössä.

Eliminoituminen: Gadoteridolin kokonais- ja munuaispuhdistumat (1,5 ja 1,4 ml/min/kg) ovat pääpiirteittäin samaa luokkaa. Tämä osoittaa, että aineen eliminaatiokineetiikka ei muutu sen kulkiessa munuaisten läpi ja että gadoteridoli poistuu glomerulusfiltraation kautta. Yli 90 % gadoteridoliannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin aikana.

Pediatriset potilaat

Valmistetta on käytetty rajoitetusti 6 kk - 2 v ikäisille lapsille. Yli 0,2 ml/kg annosten kinetiikasta sekä peräkkäisten ja toistuvien tutkimusten turvallisuudesta tässä ikäryhmässä ei ole tietoa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu ei-toivottuja farmakologisia vaikutuksia, toistetun annostelun toksisuutta, toksisia lisääntymisvaikutuksia tai genotoksisuutta, joilla olisi merkitystä ihmiselle.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Rotilla tiineyden aikana tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa (12 peräkkäisenä päivänä), joissa vuorokausiannos oli 5 - 20-kertainen verrattuna ihmisen päivittäiseen altistukseen, ei ole paljastunut näyttöä ProHancesta aiheutuneesta heikentyneestä fertiilitetistä tai haitasta sikiölle. Maternaalista toksisuutta havaittiin annoksella 6 mmol/kg (annos ainakin 60-kertainen ihmiselle suositeltuun annokseen, 0,1 mmol/kg, nähden) ja annoksella 10 mmol/kg. Kuitenkaan annostasolla 6,0 mmol/kg ei havaittu viitteitä alkiotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

Kanilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu maternaalista toksisuutta annoksilla 0,4 tai 1,5 mmol/kg. Maternaalista toksisuutta raportoitiin tiineyden aikana vuorokausiannoksella 6 mmol/kg/päivä 13 peräkkäisenä päivänä annosteltuna. Lisäksi keskenmenojen ja ennenaikaisten synnytysten määrä kasvoi. Millään testatulla annostasolla ei havaittu viitteitä alkiotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta.

Näiden rotilla ja kaneilla tehtyjen havaintojen ja tutkimusten olosuhteiden perusteella annos, joka ei vaikuta maternaalisesti, oli 1,5 mmol/kg ja annos, joka ei vaikuta embryonaalisesti ja fetalisesti, oli 6 mmol/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml sisältää: Kalsiumkalteridolia 0,23 mg, trometamoliala 1,21 mg, natriumhydroksidia, kloorivetyhappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä ad 1ml.

6.2 Yhteensopimattomuudet

ProHance-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä esitäytettyä ruiskua ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Tyyppin I lasista valmistetut 10 ml:n, 15 ml:n ja 17 ml:n esitäytetyt ruiskut, joissa on kumitulpat ja polypropyleenista tehdyt männän varret. Pakkauksessa on 1 ruisku.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu kertakäyttöön yhdelle potilaalle ja mahdollisesti ylijäänyt injektioneste tulee hävittää.

Esitäytetyt ruiskut:

- a. Kierrä männän varren kierreinen pää myötäpäivään ruiskun mäntään ja paina muutama millimetri eteenpäin, jotta ruiskun männän ja rungon välinen kitka vähenee.
- b. Pidä ruisku pystyasennossa, poista kumikorkki ruiskun kärjestä aseptista tekniikkaa noudattaen, ja kiinnitä painamalla ja kiertämällä joko steriili kertakäyttöneula tai yhteensopivalla luer-liittimellä varustettu letku.
- c. Pidä ruisku pystyasennossa ja työnnä mäntää eteenpäin, kunnes kaikki ilma on hävinnyt ruiskusta, ja neulan kärjessä näkyy nestettä tai letku täyttyy. Anna injektio tavanomaista aspiraatiomenetelmää käyttäen. Huuhtelee ruisku injektion jälkeen keittosuolaliuoksella varjoaineen täydellisen injektoitumisen varmistamiseksi.
- d. Hävitä ruisku ja kaikki muu käytetty materiaali asianmukaisesti.

Esitetyt ruiskujen päällä oleva irrotettava jäljitystarra tulee liimata potilastietoihin, jotta käytetty gadolinium-varjoaine voidaan jäljittää tarkasti. Myös käytetty annos tulee dokumentoida. Jos käytössä on sähköinen potilastietojärjestelmä, tulee annos, valmistetiedot ja eränumero kirjata sinne.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36147

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.94/1.9.2004/11.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.10.2019