

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 plasmaan 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.

Täysiaikaisena syntyneillä lapsilla valmistetta voidaan käyttää vain kraniaalisissa ja spinaalisissa magneettikuvauksissa.

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

Pediatriset potilaat

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

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

ProHancea tulisi käyttää vakavaa munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) 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.

Enintään 4 viikon ikäiset vastasyntyneet ja enintään 1 vuoden ikäiset imeväiset

Alle 4 viikon ikäisten vastasyntyneiden ja alle 1 vuoden ikäisten imeväisten epäkypsän munuaistoiminnan vuoksi ProHance-injektionestettä saa käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen annoksena, joka ei ylitä 0,1 mmol/painokilo. Useampaa kuin yhtä annosta ei saa käyttää tutkimuksen aikana. Koska toistuvaa antoa koskevia tietoja ei ole saatavilla, ProHance-injektioita ei saa toistaa, ellei injektoiden välinen aika ole 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.

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 gadoliniumkeilaattien, 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.

Vastasyntyneet ja imeväiset

Munuaisten epäkypsän toiminnan vuoksi ProHance-injektionestettä tulee käyttää alle 4 viikon ikäisille vastasyntyneille ja alle 1 vuoden ikäisille imeväisille vain huolellisen harkinnan jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min/1,73 m²). 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 potilailla 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 hemodialyysihoitoa.

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 (≥1/100 - <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000 - <1/100)	Harvinaiset (≥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	tajunnanmenetytys, kooma, vasovagaalinen reaktio*

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)
			koordinaatio, kouristus	
Silmät		lisääntynyt kyynelvuoto		
Kuulo ja tasapainoelin			tinnitus	
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 ärsykkeeseen (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 eriasteisia 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 ahtaatus, 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 leesiöihin kuin neoplasmat, absessit ja subakuutit infarktit.

5.2 Farmakokinetiikka

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 eliminaatiokinetiikka 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 fertiilitiivistä 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, trometamolia 1,21 mg, natriumhydroksidia, kloorivetyhappoa, injektionesteisiin käytettävää vettä ad 1 ml.

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 Pakkaus tyyppi ja pakkaus koot

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:

- Kierrä männän varren kiertainen pää myötöpäivään ruiskun mäntään ja paina muutama millimetri eteenpäin, jotta ruiskun männän ja rungon välinen kitka vähenee.
- Pidä ruisku pystyasennossa, poista kumikorkki ruiskun kärjestä aseptista tekniikkaa noudattaen, ja kiinnitä painamalla ja kiertämällä joko steriili kertakäyttöneula tai yhteensopivalla luer-liittimellä varustettu letku.
- 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.

Esitäytettyjen 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

24.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ProHance 279,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller 279,3 mg (0,5 mmol/ml) gadoteridol.

En 10 ml förfylld spruta innehåller 2793 mg gadoteridol.

En 15 ml förfylld spruta innehåller 4189,50 mg gadoteridol.

En 17 ml förfylld spruta innehåller 4748,10 mg gadoteridol.

Osmolaliteten är 0,63 Osmol/kg vid 37° C, vilket är hypertont och ca 2 gånger den hos plasma. Densiteten är 1,140 kg/l vid 25 °C och viskositeten 2,0 mPa.s vid 20 °C och 1,3 vid 37 °C. pH är 6,5 - 8,0.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Beskrivning av produkten: Klar eller gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi. Hos vuxna kan också användas för helkroppsmagnetisk resonanstomografi, inklusive patologiska undersökningar av huvud, nacke, lever, bröst, skelettmuskler och mjukvävnader.

Vid misstänkta bröstneoplasmer är MR inte en ersättning för mammografi utan en kompletterande undersökning. Hos fullgångna nyfödda barn kan produkten användas endast vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi.

ProHance ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Den rekommenderade dosen vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi är 0,2 - 0,6 ml (0,1 - 0,3 mmol) per kg kroppsvikt administrerad som en snabb intravenös infusion eller bolusinjektion. En dos på 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg) rekommenderas för resonanstomografi av de flesta patologiska tillstånd av hjärna och ryggmärg. Vid misstanke om cerebrala metastaser eller andra lesioner med dålig kontrastförstärkning har en dos på 0,6 ml/kg kroppsvikt (0,3 mmol/kg) visat sig vara nödvändig. Rekommenderad dos vid helkroppundersökning är 0,2 ml per kg kroppsvikt (0,1 mmol/kg).

För att säkerställa en fullständig injektion av kontrastmedlet ska sprutan sköljas med 5 ml fysiologisk saltlösning, sköljningen injiceras. Undersökningen bör slutföras inom 1 timme efter ProHance-injektionen.

Försiktighet krävs vid injektion av kontrastmedel för att undvika extravasation.

Om sekventiella eller upprepade undersökningar krävs på basis av läkarens kliniska bedömning, bör ett 6-timmarsintervall mellan doserna tillåtas för att möjliggöra normal clearance av läkemedlet.

Pediatrik population

Den rekommenderade dosen vid kranial och spinal undersökning hos barn är 0,2 ml per kg kroppsvikt (0,1 mmol/kg).

Användning för helkropp-MRT rekommenderas inte till barn under 18 års ålder.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

ProHance ska endast användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT (se avsnitt 4.4). Om det är nödvändigt att använda Prohance ska dosen inte överstiga 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas, ska injektioner med ProHance inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Nyfödda upp till 4 levnadsveckor och spädbarn upp till 1 års ålder

På grund av outvecklad njurfunktion hos nyfödda spädbarn och spädbarn upp till 1 års ålder ska ProHance endast ges till dessa patienter efter noggrann övervägning och i en dos som inte överskrider 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Mer än en dos ska inte ges under samma undersökning. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med ProHance inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Äldre (över 65 år)

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iakttas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Gadoteridol är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet gadoteridol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med sjukdomshistoria av allergier, läkemedelsbiverkningar eller andra överkänslighetsrelaterade tillstånd ska noga observeras under procedurens gång och under administreringen av kontrastmedlet och så länge som läkaren anser vara nödvändigt med hänsyn till patientens hälsotillstånd.

Liksom i samband med användning av andra gadolinumkelater har det rapporterats anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner samt hypersensitivetsreaktioner med ProHance. Dessa reaktioner manifesterades genom olika svårighetsgrader, inkluderande anafylaktisk chock och dödsfall. Reaktionerna involverade ett eller flera organsystem, mestadels respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana system. Anafylaktisk chock har mycket sällan rapporterats vid användning av ProHance. Instrument och läkemedel för akutåtgärder ska finnas tillgängliga.

Vedertagna säkerhetsåtgärder som krävs vid magnetisk resonanstomografi, ska tillämpas även vid användning av ProHance. Särskilt ska undvikas ferromagnetiska föremål såsom pacemaker och aneurysmklämma.

Nyfödda och spädbarn

På grund av outvecklad njurfunktion hos nyfödda och spädbarn upp till 1 års ålder ska ProHance endast ges till dessa patienter efter noggrann övervägning.

Nedsatt njurfunktion

Före administrering av ProHance rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Eftersom det är möjligt att NSF kan uppstå med ProHance, bör det endast användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation efter noggrann värdering av risk/nytta, om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT.

Dialys snart efter administrering av ProHance kan vara till nytta för att avlägsna ProHance från kroppen. Det finns inga belägg som stödjer påbörjande av dialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår dialys.

Patienter med epilepsi eller hjärnskador har större risk att få kramper under undersökningen. Försiktighet är nödvändigt när dessa patienter undersöks (t.ex. monitorering av patienten) och utrustning och läkemedel för snabb behandling ska finnas tillgängliga.

Äldre

Eftersom renal clearance av gadoteridol kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända interaktioner med gadoteridol och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användningen av gadoteridol hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). ProHance ska inte användas under graviditet om inte den gravida patientens kliniska tillstånd kräver behandling med gadoteridol.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av små utsöndringsmängder och dålig tarmabsorption. Läkaren och den ammande modern ska besluta om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av ProHance.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ProHance påverkar sannolikt inte förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med ProHance. Biverkningarna från kliniska prövningar har inkluderats med angiven frekvens. Biverkningar som spontant rapporterats är inkluderade med ”ingen känd frekvens”. Det fanns inga rapporterade biverkningar med större incidens än 2 %.

Organsystem	Biverkningar			
	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Immunsystemet			anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner	

Organsystem	Biverkningar			
	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar			ångest	
Centrala och perifer nervsystemet		huvudvärk, parestesi, yrsel, smakförändringar	nedsatt tankeförmåga, onormal koordination, kramper	förlust av medvetande, koma, vasovagal reaktion*
Ögon		ökad tårbildning		
Öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtat			nodal arytm	hjärtstillestånd
Blodkärl		rodnad, hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			laryngospasm, andfåddhet, snuva, hosta, andningsuppehåll, pipande andning	andningsstillestånd, lungödem
Magtarmkanalen	illamående	muntorrhet, kräkningar	buksmärta, tungödem, klåda i munnen, gingivit, lös avföring	
Hud och subkutan vävnad		klåda, hudutslag, urtikaria	ansiktsödem	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskeloskeletal stelhet	
Njurar och urinvägar				akut njursvikt**
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		smärta vid injektionsstället, reaktioner vid injektionsstället, kraftlöshet	bröstmärta, feber	
Undersökningar		ökad puls		

Beskrivning av markerade biverkningar

*Vasovagala reaktioner

Vasovagala reaktioner, som sällan leder till vasovagal synkope, har rapporterats under och omedelbart efter administrering av ProHance. Tillståndet är ofta relaterat till känslomässig ångest eller smärtsamt/obehagligt stimuli (t ex nålstick för intravenös administrering). Vanliga symtom är illamående, yrsel och svettning. I allvarliga fall som kan leda till synkope är patienterna ofta bleka, de svettas och har förändrad medvetandegrad samt bradykardi. Patienterna kan även uppleva oro, rastlöshet, svaghet och ökad salivutsöndring. Rätt igenkännande av denna reaktion och att särskilja diagnosen med hypersensitiv/anafylaktoid reaktion är vital för att kunna sätta in rätt behandling för att vända den vagala stimulinen.

** Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter med svår njursjukdom.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Liksom för andra gadoliniumkelater har anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner samt hypersensitivitetsreaktioner rapporterats i samband med användning av ProHance. Dessa reaktioner manifesterade sig med olika grad av allvarlighet, inklusive anafylaktisk chock och dödsfall. De involverade ett eller flera organsystem, mestadels respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana system. Vanliga rapporterade symtom innefattar trång hals, halsirritation, dyspné, obehag i bröstet, värmekänsla, dysfagi, brännande känsla, ödem i pharynx eller larynx och hypotension.

Nefrogen systemisk fibros

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av ProHance, de flesta uppträdde hos patienter som samtidigt fått andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för ProHance är liknande för barn och vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har hittills observerats varför heller inga tecken eller symtom på överdosering identifierats. Vid överdosering ska patienten övervakas noggrant och behandlas symtomatiskt. ProHance kan elimineras med dialys. Det finns dock inga belägg för att dialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paramagnetiskt kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi (MRT).
ATC-kod: V08CA04.

Gadoteridol är ett icke-joniskt paramagnetiskt kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi (MRT). I ett magnetfält fungerar gadoteridol genom att förkorta T_1 -relaxationstiden i målområdet. Vid användning av rekommenderade doser erhåller man de bästa resultat i T_1 -viktade bildsekvenser.

Skada på blod-hjärnbarriären eller onormal vaskularisering möjliggör att gadoteridol kan ackumuleras i sådana lesioner såsom neoplasmer, abscesser och subkutana infarkter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution: Distributionsvolymen för gadoteridol 0,2 l/kg är identisk med kroppens extracellulära vatten, 14 liter. Halveringstiden i plasma efter intravenös administrering är ca 1,6 timmar. Det har inte observerats att gadoteridol binder till serumproteiner i djurförsök.

Metabolism: Ingen biotransformering eller nedbrytning av gadoteridol *in vivo*.

Elimination: Total och renal clearance av gadoteridol är i stort sett identiska (1,5 ml/min/kg resp. 1,4 ml/min/kg). Detta indikerar att elimineringskinetiken inte förändras när gadoteridol passerar genom njurarna och att gadoteridol elimineras genom glomerulär filtrering. Över 90 % av gadoteridol utsöndras i oförändrad form med urinen inom 24 timmar.

Pediatrik population

Läkemedlet har använts i begränsad utsträckning hos barn i åldern 6 månader till 2 år. Inga data finns tillgängliga om kinetiken för doser över 0,2 ml/kg och om säkerheten vid sekventiella och upprepade studier i denna åldersgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier visade inte oönskade farmakologiska effekter, toxicitet vid upprepad dosering, toxiska reproduktionseffekter eller gentoxicitet som skulle vara en risk för människan.

Studier avseende karcinogenicitets har ej utförts.

Studier avseende reproduktionstoxicitet på dräktiga råttor (12 dagar i följd) vid ProHance doser 5 till 20 gånger den dagliga exponeringen för människa visade inga tecken på nedsatt fertilitet eller skada på fostret. Maternell toxicitet observerades på dosnivå 6 mmol/kg (minst 60 gånger den rekommenderade humana dosen på 0,1 mmol/kg) och på dosnivå 10 mmol/kg. Emellertid observerades inga tecken på embryotoxicitet, fostertoxicitet eller teratogenicitet på dosnivå 6,0 mmol/kg.

Studier avseende reproduktionstoxicitet på kaniner avslöjade ingen maternell toxicitet vid doser på 0,4 eller 1,5 mmol/kg. Maternell toxicitet rapporterades under dräktighet med en daglig dos av 6 mmol/kg/dag 13 dagar i rad. Dessutom ökade antalet missfall och för tidiga födselar. Inga tecken på embryotoxicitet, fostertoxicitet eller teratogenicitet observerades på någon av de testade dosnivåerna.

Baserat på resultaten från dessa observationer och studier på råttor och kaniner är 1,5 mmol/kg den dos som inte har maternella effekter och 6 mmol/kg den dos som inte har embryonala och fetala effekter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml innehåller: kalteridolkalcium 0,23 mg, trometamol 1,21 mg, natriumhydroxid, saltsyra, vatten för injektionsvätskor till 1 ml.

6.2 Inkompatibiliteter

ProHance får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras förfylld spruta i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfyllda sprutor: typ 1-glasspruta med gummipropp och kolvstång av polypropen innehållande 10, 15 och 17 ml. Förpackningen innehåller en spruta.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Förfyllda sprutor är avsedda för engångsbruk för en enda patient och eventuellt överbliven injektionsvätska ska kasseras.

Förfyllda sprutor:

- Skruva kolvstångens gängade ände medurs på sprutans kolv och tryck några millimeter framåt för att avlägsna eventuell friktion mellan kolven och sprutcylindern.
- Håll sprutan i upprätt position, avlägsna gummiproppen från sprutspetsen aseptiskt och fäst antingen en steril engångsnål eller en slang med en kompatibel luer-anslutning på sprutan genom att trycka och vrida den.
- Med sprutan fortfarande upprätt tryck in kolven tills all luft har kommit ut ur sprutan och en droppe vätska dyker upp vid nålspetsen eller tills slangen är helt fylld. Injektionen fullföljs efter sedvanlig aspirationskontroll. Skölj sprutan med koksaltlösning efter injektionen för att säkerställa komplett administrering av

kontrastmedlet.

d. Kassera sprutan och övrigt använt material enligt gällande anvisningar.

Den avtagbara spårningsetiketten på de förfyllda sprutorna ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann spårning av gadolinuminnehållande kontrastmedel som använts. Den administrerade dosen ska också dokumenteras. Vid elektronisk journal ska dos, produkt, och batchnummer registreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36147

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25.4.1994/1.9.2004/11.7.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.5.2022