

1. LEGEMIDLETS NAVN

ProHance 279,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gadoteridol 279,3 mg (0,5 mmol)/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Osmolaliteten er 0,63 Osmol/kg ved 37 °C, hvilket er hypertont og ca. 2 ganger den i plasma. Densiteten er 1,140 kg/l ved 25 °C og viskositeten 2,0 mPa s ved 20 °C og 1,3 mPa s ved 37 °C, pH er 6,5-8,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Kranial og spinal magnetisk resonanstomografi. Voksne: MR-helkroppsundersøkelse inkludert hode, nakke, lever, thorax, muskel-skjelettsystemet og patologi i bløtdeler.

ProHance skal kun brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MR-avbildning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den laveste dosen som gir tilstrekkelig forsterkning for diagnostiske formål, skal brukes. Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overskride den anbefalte dosen per kg kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Voksne: Kranial og spinal-MR 0,2 – 0,6 ml (0,1 – 0,3 mmol)/kg kroppsvekt som intravenøs infusjon eller bolus injeksjon. Vanligvis benyttes 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg). Umiddelbar start av MRT; optimale kontraster innenfor 1 time etter applikasjon. Ved klinisk mistanke om cerebrale metastaser eller annen patologisk prosess med dårlig kontrastforbedring kan 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg) gis.

MR-helkroppsundersøkelse 0,1 mmol/kg.

For fullstendig injeksjon av kontrastmidlet bør injeksjonen følges av 5 ml fysiologisk saltvann. Om den kliniske situasjonen krever gjentatt MR-undersøkelse, bør det gå 6 timer mellom undersøkelsene for at kontrastmidlet skal elimineres fra kroppen.

Barn (fra nyfødte): Anbefalt dosering av ProHance ved kranial og spinal-undersøkelse er 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg). ProHance er brukt på et begrenset antall barn. Ved MR-undersøkelse i denne gruppen skal det utvises spesiell forsiktighet. Sikkerhet og effekt ved doser høyere enn 0,1 mmol/kg, ved sekvensiell bruk eller ved gjentatte prosedyrer er ikke kjent.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

ProHance skal bare brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) og hos pasienter i den perioperative fasen av levertransplantasjon etter nøye nytte/risikovurdering, og dersom informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelser uten kontrast (se pkt. 4.4). Dersom det er nødvendig å bruke ProHance, bør dosen ikke overskride $0,1 \text{ mmol/kg}$ kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med ProHance bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år

På grunn av umoden nyrefunksjon hos nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år, skal ProHance kun brukes til disse pasientene etter nøye vurdering ved en dose som ikke overskrider $0,1 \text{ mmol/kg}$ kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med ProHance bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Preparatet anbefales ikke til barn under 18 år ved helkroppundersøkelser med MR.

Eldre (65 år og eldre)

Dosejustering er ikke nødvendig. Det bør utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Forsiktighet bør utvises ved injeksjon av kontrastmidler for å unngå ekstravasasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med allergi, legemiddelreaksjoner, eller andre liknende overfølsomhetslidelser i anamnesen bør følges nøye under prosedyren og under administrering av kontrastmidlet, deretter så lenge som legen anser det formålstjenlig i henhold til pasientens tilstand.

Som med andre gadoliniumchelater, har det vært rapportert om anafylaktiske/anafylaktoide/overfølsomhetsreaksjoner med ProHance. Disse reaksjonene viser seg med ulik grad av alvorlighet, inkludert anafylaktisk sjokk eller død. De involverte ett eller flere av kroppens systemer, hovedsakelig luftveiene, hjertet og/eller mukokutane systemer. Anafylaktisk sjokk har vært rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av ProHance. Nødvendige medisiner og utstyr bør være tilgjengelig i tilfelle alvorlige reaksjoner, dersom de skulle oppstå.

Hos pasienter som har epilepsi eller hjerneskade kan sannsynligheten for anfall under undersøkelsen være økt. Det er nødvendig med forholdsregler når disse pasientene undersøkes (f.eks. overvåkning av pasienten), og nødvendig medisinsk utstyr og legemidler for rask behandling av mulige anfall må være tilgjengelige.

Nedsatt nyrefunksjon

Før administrering av ProHance bør alle pasienter kartlegges for nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorieundersøkelser.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert i forbindelse med bruk av enkelte gadoliniumbaserte kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er spesielt utsatt ettersom insidensen av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Da NSF kan oppstå ved bruk av ProHance, bør dette preparatet kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og

pasienter i perioperativ levertransplantasjonsfase etter nøye nytte/risikovurdering og dersom informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelse uten kontrast.

Hemodialyse kort tid etter administrering av ProHance kan være nyttig for å fjerne ProHance fra kroppen. Det foreligger ikke data som støtter igangsetting av hemodialyse for å forebygge eller behandle NSF hos pasienter som ikke allerede får hemodialysebehandling.

Nyfødte og spedbarn

På grunn av umoden nyrefunksjon hos nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år, skal ProHance kun brukes til disse pasientene etter nøye vurdering.

Eldre

Det er spesielt viktig å undersøke pasienter på 65 år og eldre for nedsatt nyrefunksjon, da nyreclearance av gadoteridol kan være redusert hos eldre.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen kjente interaksjoner med gadoteridol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av gadoteridol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). ProHance skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadoteridol nødvendig.

Amming

Kontrastmidler som inneholder gadolinium skilles ut i svært små mengder i morsmelk (se pkt. 5.3). Da mengdene som skilles ut i morsmelken er små og absorpsjonen i tarmen er dårlig, er det ved kliniske doser ikke forventet noen effekt på spedbarnet. Legen bør i samarbeid med kvinnen som ammer vurdere om ammingen skal fortsette eller opphøre i 24 timer etter avsluttet administrering av ProHance.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

ProHance antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert med ProHance. Bivirkninger fra kliniske studier har blitt inkludert med angivelse av frekvensen. Bivirkninger fra spontanrapportering er inkludert med frekvensen "ikke kjent". Ingen bivirkninger hadde en høyere forekomst enn 2 %.

Organklasse-system	Bivirkninger			
	Vanlige (≥ 1/100 - < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 - < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 - < 1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra de tilgjengelige data fra kliniske studier)
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner	
Psykiatriske lidelser			Angst	
Nevrologiske		Hodepine, parestesi,	Mental svekkelse,	Tap av bevissthet,

Organklasse-system	Bivirkninger			
	Vanlige ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra de tilgjengelige data fra kliniske studier)
sykdommer		svimmelhet, smaksforstyrrelser	unormal koordinasjon, krampetrekninger	koma, vasovagale reaksjoner*
Øyesykdommer		Økt tårevæske		
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	
Hjertesykdommer			Nodal arytmi	Hjertestans
Karsykdommer		Rødming, hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Laryngospasme, kortpustethet, rhinitt, hoste, pustestopp, gispning	Pustestans, lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Munntørrehet, oppkast	Magesmerter, hevelse i tungen, kløe i munnen, gingivitt, diaré	
Hud- og underhudssykdommer		Kløe, utslett, urtikaria	Hevelse i ansiktet	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel- og skjelettstivhet	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyresvikt**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte ved injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, asteni	Brystsmerte, feber	
Undersøkelser		Økt hjerterytme		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

*Vasovagale reaksjoner

Vasovagale reaksjoner, som i sjeldne tilfeller fører til vasovagal synkope, er rapportert under eller umiddelbart etter administrasjon av ProHance. Denne tilstanden er ofte knyttet til emosjonell lidelse eller smertefull/ubehagelig stimuli (f.eks. nålestikksteder for i.v. injeksjon). Symptomer som ofte oppleves inkluderer kvalme, svimmelhet og diaforese.

Ved alvorlige tilfeller, som kan føre til synkope, er pasientene vanligvis bleke og diaforetiske med endret bevissthetstilstand og bradykardi. I tillegg kan pasienter ofte oppleve engstelse, rastløshet, besvimelse og hypersekresjon av spytt. Korrekt gjenkjenning av denne reaksjonen og differensialdiagnoser med overfølsomhets-/anafylaktoide reaksjoner er avgjørende for å kunne anvende de hensiktsmessige behandlingstiltak for å reversere vagal stimulering.

**Akutt nyresvikt

Tilfeller av akutt nyresvikt er rapportert hos pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner

Som med andre gadoliniumchelater, har det vært rapportert om anafylaktiske/anafylaktoide/overfølsomhetsreaksjoner med ProHance. Disse reaksjonene viser seg

med ulik grad av alvorlighet, inkludert anafylaktisk sjokk eller død. De involverte ett eller flere av kroppens systemer, hovedsakelig luftveiene, hjertet og/eller mukokutane systemer. De vanligste rapporterte symptomene er tett hals, irritasjon i halsen, dyspné, ubehag i brystet, varmek følelse, dysfagi, svie, ødem i svelget eller strupehodet, og hypotensjon.

Nefrogen systemisk fibrose:

Enkeltilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert ved bruk av ProHance, hovedsakelig hos pasienter som samtidig bruker andre gadoliniumbaserte kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Begrensede data fra kliniske studier foreligger. Bivirkningsfrekvens, type og alvorlighet av bivirkninger er de samme som er sett hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har så langt ikke vært observert tilfeller av overdosering. Av denne grunn har heller ikke tegn eller symptomer på overdosering blitt identifisert. I kliniske studier med doser opp til 0,3 mmol/kg kroppsvekt har ingen negative kliniske følger blitt notert relatert til den økede dosen.

ProHance kan fjernes ved hemodialyse. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at hemodialyse er egnet til forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paramagnetisk kontrastmiddel for magnetisk resonanstomografi (MRT), ATC-kode: V08C A04

Virkningsmekanisme

Gadoteridol er et ikke-ionisk kontrastmiddel. Gadoteridol påvirker de signaldannende egenskapene til protonene som befinner seg i kroppsvevet gjennom sin virkning på T1-relaksasjonstid. Derved oppnås høyere signalintensitet og en forbedret billedkontrast.

Patologiske tilstander med en defekt eller skadet blod-hjerne-barriere, som for eks. maligne tumorer, abscesser og subakutte infarkter, medfører overgang av gadoteridol. Disse områdene kommer da til å ha en økt signalintensitet ved T1-vektede billedsekvenser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Etter intravenøs injeksjon fordeler gadoteridol seg i ekstracellulærrommet.

Halveringstid: Ca. 2 timer.

Biotransformasjon

Blir ikke metabolisert.

Eliminasjon

Utskilles via nyrene. Eliminasjonsraten står i overensstemmelse med den glomerulære filtrasjonsraten. 94 % gjenfinnes i uendret form i urinen innen 24 timer etter i.v. injeksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet

Karsinogenisitetstudier er ikke utført.

Reproduksjonstoksisitetstudier på rotter og kanin som fikk gadoteridol i 12-13 dager under drektigheten, viste en økning i postimplantasjonstap/aborter ved doser 6-7 ganger human dosering (basert på mmol/m²). Avkommet til rottene viste også en forhøyet spontan bevegelsesaktivitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kalteridolkalsium, trometamol, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

ProHance skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Flasker av type 1 glass. Flaskene er lukket med butylpropper og aluminiumring.

Pakningsstørrelser: 5x5 ml, 5x10 ml, 5x15 ml, 5x20 ml, 10x5 ml, 10x10 ml, 10x15 ml, 10x20 ml, 1x50 ml, 5x50 ml og 10x50 ml.

Ferdigfylte sprøyter: Sprøyter av type 1 glass med gummipropp og stempelstang av polypropylen. Sprøytene inneholder 10 ml, 15 ml eller 17 ml. Eske med 1 ferdigfylt sprøyte.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass/ferdigfylt sprøyte skal bare brukes til én pasient, evt. rest kastes.

Ferdigfylte sprøyter:

- Skrud den gjengede spissen på stempelstangen med urviseren inn i stemplet og skyv fram noen få millimeter for å bryte eventuell friksjon mellom stemplet og sprøyten.
- Hold sprøyten loddrett, fjern gummihetten aseptisk fra sprøytespissen og fest enten en steril engangskanyyle eller en slange med kompatibel luer-lock ved skyve og vri samtidig.
- Hold sprøyten loddrett, skyv stemplet forover inntil all luften er ute og væske kommer ut av kanylespissen eller slangen er fylt med væske. Fullfør injeksjonen ved å følge vanlig aspirasjonsprosedyre. For å forsikre fullstendig injeksjon av kontrastmidlet bør det skylles med fysiologisk saltvann etter administrasjon.
- Kast sprøyten og eventuelt annet utstyr som er brukt på egnet måte.

Den avrivbare sporingsetiketten på hetteglasset eller den ferdigfylte sprøyten bør festes i pasientjournalen for nøyaktig registrering av det gadoliniumbaserte kontrastmiddelet som er brukt. Anvendt dose skal også registreres. Identisk informasjon skal registreres dersom elektronisk journal benyttes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bracco International B.V.
Strawinskylaan 3051
NL-1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

95-2346
18-12317

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 1997
Dato for siste fornyelse: 21. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

30.05.2022