

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ProHance 279,3 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

Osmolaliteetti: 0,63 Osmol/kg 37 °C:ssa.

Tiheys: 1,140 kg/l 25 °C:ssa.

Viskositeetti: 2,0 mPa.s 20 °C:ssa ja 1,3 mPa.s 37 °C:ssa.

pH: 6,5–8,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Kontrastin parantaminen kraniaalisessa ja spinaalisessa magneettikuvauksessa aikuisille ja lapsille (täysiaikaiset vastasyntyneet) ja aikuisille myös koko kehon 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.

Aikuiset

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.

Suosittelun annos useimpien aivo- ja selkäydinpatologioiden kuvantamiseen on 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg).

Annokset 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg) ovat osoittautuneet hyödyllisiksi potilailla, joilla epäillään olevan aivometastaaseja tai muita heikosti tehostuvia vammoja.

Koko kehon magneettikuvauksissa suositeltu annos on: 0,2 ml painokiloa kohti (0,1 mmol/kg).

Pediatriset potilaat (täysiaikaiset vastasyntyneet)

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

Antotapa

Varjoaineen täydellisen annostelun varmistamiseksi tulee annostelun jälkeen antaa injektio fysiologista keittosuolaliuosta.

Magneettikuvaus on suoritettava 1 tunnin kuluessa ProHance-injektion antamisesta. Mikäli lääkärin kliinisen arvion perusteella tarvitaan peräkkäisiä tai toistuvia tutkimuksia, annosten välillä on pidettävä 6 tunnin tauko, jotta mahdollistettaisiin lääkkeen normaali puhdistuma elimistöstä.

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

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.

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 injektioiden välinen aika ole vähintään 7 päivää.

Käyttöä koko kehon magneettikuvaukseen ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

ProHance-valmistetta käytettäessä tulee noudattaa magneettikuvauksen vakiintuneita varotoimenpiteitä.

Yliherkkyysreaktiot

Potilaita, joilla on ollut allergioita, lääkereaktioita tai muita yliherkkyysreaktioita, 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 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. Anafylaktista sokkia on raportoitu ProHance-valmisteen käytön yhteydessä erittäin harvoin.

Hätätoimenpiteisiin tarvittavien asianmukaisten lääkkeiden ja välineiden tulee olla helposti saatavilla.

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 nopeaan hoitoon tarvittavien laitteiden ja lääkkeiden tulee olla helposti saatavilla.

Gadoteridolia ei saa käyttää intratekaalisesti. Intratekaalisen käytön yhteydessä on ilmoitettu vakavista,

henkeä uhkaavista ja kuolemaan johtaneista tapauksista, joihin on liittynyt pääasiassa neurologisia reaktioita (esim. kooma, enkefalopatia, kouristukset).

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 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 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.

Vastasyntyneet ja imeväiset

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

Vanhukset

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Gadoteridolilla ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla.

Raskaus

Gadolinium-pohjaisten varjoaineiden, mukaan lukien gadoteridolin, käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Gadolinium voi läpäistä istukan. Ei tiedetä, liittyykö gadoliniumille altistumiseen sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia. 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 koneidenkäyttökykyyn

ProHance-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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)
Immuunijärjestelmä			anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot	
Psyykkiset häiriöt			levottomuus	
Hermosto		päänsärky, parestesia, uneliaisuus, makuhäiriöt	henkisen suorituskyvyn lasku, epänormaali koordinaatio, kouristus	tajunnanmenetykset, kooma, vasovagaalinen reaktio*
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
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	kuiva suu, oksentelu	mahakipu, kielen turvotus, suun kutina, ientulehdus, löysät ulosteet	
Iho ja ihonalainen kudokset		kutina, ihottuma, nokkosihottuma	kasvojen turvotus	angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos			tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyys	
Munuaiset ja virtsatiet				akuutti munuaisten vajaatoiminta**
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		kipu injektio kohdassa, injektio kohdan reaktiot, heikkous	rintakipu, kuume	
Tutkimukset		kohonnut sydämen syke		

*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 ärsykykseen (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, heikotuksen tunnetta ja voimakasta syljeneritystä. Reaktion asianmukainen tunnistaminen ja erotusdiagnoosi yliherkkyysoireista on elintärkeää, jotta asianmukaisten hoitotoimenpiteiden avulla voidaan vagaalinen stimulaatio palauttaa.

****Akuutti munuaisten vajaatoiminta**

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

Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot

Kuten muidenkin gadoliniumkelaattien, myös ProHance-valmisteen käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisia, anafylaktoidisia ja yliherkkyysoireita. 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 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 potilailta, 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 ammattilaisia 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.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat enintään 0,3 mmol/kg, ei havaittu suurempaan annokseen liittyviä negatiivisia kliinisiä vaikutuksia.

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

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava ja hoidettava oireiden mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, MRI-kuvausaineet, Paramagneettiset 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.

Patologiset tilat, joissa veri-aivoeste on vaurioitunut tai epänormaali, esim. malignit kasvaimet, absessit ja subakuutit infarktut, mahdollistavat gadoteridolin tunkeutumisen. Näillä alueilla tämä johtaa signaalin voimakkuuden lisääntymiseen T₁-painotteisissa sekvensseissä.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Gadoteridolin jakautumistila (204 ml/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.

Biotransformaatio

Gadoteridolin biotransformaatiota tai hajoamista ei ole havaittu *in vivo*.

Eliminaatio

Gadoteridoli erittyy muuttumattomana virtsaan. Yli 94 % gadoteridoliannoksesta erittyy 24 tunnin aikana.

Gadoteridolin plasma- ja munuaispuhdistumat (1,5 ja 1,4 ml/min/kg) ovat pääpiirteittäin samaa luokkaa.

Kolmen hemodialyysikierroksen jälkeen noin 98 % annetusta ProHance-annoksesta on poistunut verenkierrosta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

1 ml sisältää:

kalsiumkalteridolia

trometamolia

natriumhydroksidia

kloorivetyhappoa

injektionesteisiin käytettävää vettä

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektio-pullot:

5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml ja 50 ml: tyyppin 1 lasista valmistettu injektio-pullo, jossa harmaa, lateksiton, fluororesiinillä päällystetty butylikumitulppa ja alumiinirengas.

5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml ja 50 ml: tyyppin 1 lasista valmistettu injektio-pullo, jossa harmaa, lateksiton

bromobutyli- tai klorobutylikumitulppa ja alumiinirengas.

Pakkauskoot: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 5 x 10 ml, 10 x 10 ml, 5 x 15 ml, 10 x 15 ml, 5 x 20 ml, 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 5 x 50 ml ja 10 x 50 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektioneste on tarkistettava ennen käyttöä sen varmistamiseksi, että kaikki kiinteät hiukkaset ovat lienneet ja että injektiopullo tai tulppa ei ole vahingoittunut. Jos kiinteitä hiukkasia näkyy, injektiopullo on hävitettävä.

Jos ProHance-injektiopullo on vahingossa jäänytynyt, lääkevalmiste tulee sulattaa hitaasti huoneenlämmössä noin 60-90 minuutin ajan, kunnes liuos on jälleen kirkas, väritön tai hieman keltainen.

Injektioneste tulee vetää ruiskuun välittömästi ennen käyttöä eikä sitä saa laimentaa.

ProHance-liuos laskimonsisäistä injektiota varten on vedettävä ruiskuun ja annettava käyttäen steriiliä tekniikkaa.

Jos käytetään moniannostelulaitteita, on noudatettava erityistä varovaisuutta, jotta vältetään puhdistusaineen jäämien aiheuttama kontaminaatio.

Injektiopullon 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.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bracco International B.V.
Argonstraat 3
6422 PH Heerlen Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11428

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.4.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.9.2004/11.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.3.2026

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ProHance 279,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös eller gulaktig lösning.

Osmolalitet: 0,63 Osmol/kg vid 37°C.

Densitet: 1,140 kg/l vid 25 °C.

Viskositet: 2,0 mPa.s vid 20 °C och 1,3 mPa.s vid 37 °C.

pH: 6,5-8,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik.

Kontrastförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi hos vuxna och barn från fullgångna nyfödda samt vid helkroppsundersökningar hos vuxna.

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.

Vuxna

Rekommenderad dos vid kranial och spinal undersökning är 0,2 - 0,6 ml (0,1 -0,3 mmol) per kg kroppsvikt givet som intravenös bolusinjektion eller snabb intravenös infusion.

Rekommenderad dos vid resonanstomografi av de flesta patologiska tillstånd av hjärna och ryggmärg är 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg).

Doser på 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg) har visat sig vara användbara för patienter som misstänks ha cerebrala metastaser eller andra lesioner som ger dålig kontrastförstärkning.

Rekommenderad dos vid helkroppsundersökning är 0,2 ml (0,1 mmol)/kg kroppsvikt.

Barn (från fullgångna nyfödda): Den rekommenderade dosen vid kranial och spinal undersökning är 0,2 ml (0,1 mmol)/kg kroppsvikt.

Administreringssätt

För att säkerställa en fullständig administrering av kontrastmedlet ska injektionen följas av en injektion med fysiologisk koksaltlösning. Undersökningen bör slutföras inom 1 timme efter injektion av kontrastmedlet. Om den kliniska situationen kräver upprepad undersökning med MRT bör 6 timmar förflyta mellan undersökningarna för att läkemedlet ska ha eliminerats från kroppen.

Försiktighet krävs vid injektion av kontrastmedel för att undvika extravasation.

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. Mer än en dos ska inte användas under samma 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 omogen njurfunktion hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder, ska ProHance endast ges till dessa patienter efter noggrant övervägande och med en dos som inte överstiger 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.

Användning för helkropps-MRT rekommenderas inte till barn under 18 år.

Äldre (65 år och äldre)

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vedertagna säkerhetsåtgärder som krävs vid magnetisk resonanstomografi ska tillämpas vid användning av ProHance.

Överkänslighetsreaktioner

Patienter med en sjukdomshistoria med allergier, läkemedelsbiverkningar eller andra överkänslighetsrelaterade tillstånd ska noga observeras under procedurans gång och under administreringen av kontrastvätskan, liksom under den tid som läkaren anser vara lämpligt utifrån patientens hälsotillstånd.

Liksom för andra gadoliniumkelater har det rapporterats anafylaktiska-, anafylaktoida- och överkänslighetsreaktioner med ProHance. Dessa reaktioner manifesterades i olika allvarlighetsgrad, inkluderat anafylaktisk chock eller dödsfall. De involverade ett eller flera organsystem i kroppen, framför allt det respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana systemet. Anafylaktisk chock har rapporterats som mycket sällsynt vid användning med ProHance.

Läkemedel och utrustning för akutåtgärder ska finnas tillgängligt.

Hos patienter med epilepsi eller hjärnskador är risken att drabbas av kramper under undersökningen förhöjd. Försiktighet är nödvändig när dessa patienter undersöks (t.ex. monitorering av patienten) och utrustning och läkemedel för snabbt insatt behandling vid eventuella kramper ska finnas tillgängligt.

Gadoteridol får inte användas intratekalt. Allvarliga, livshotande och fatala fall, främst med neurologiska

reaktioner (t.ex. koma, encefalopati, krampanfall), har rapporterats med intratekal användning.

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. Då det finns risk 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 bedömning av risk/nytta, och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT.

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

Nyfödda och spädbarn

På grund av omogen njurfunktion hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder, ska ProHance endast användas till dessa patienter efter noggrant övervägande.

Äldre

Eftersom renalt 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.

ProHance innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Det finns inga kända interaktioner med gadoteridol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data.

Graviditet

Data från användning av gadoliniuminnehållande kontrastmedel inklusive gadoteridol hos gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan passera placentan. Det är okänt om exponering för gadolinium har något samband med negativa effekter hos fostret. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). ProHance ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadoteridol.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av ProHance ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ProHance har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats med ProHance. Biverkningarna från kliniska prövningar har inkluderats med angiven frekvens. Biverkningar som spontanrapporterats 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)
Immunsystemsjukdomar			anafylaktiska/ anafylaktoida reaktioner	
Psykiatriska sjukdomar			ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, parestesi, dåsighet, smakförändringar	nedsatt tankeförmåga, onormal koordination, kramper	förlust av medvetande, koma, vasovagal reaktion*
Ögon			ökad tårbildning	
Sjukdomar i öron och balansorgan			tinnitus	
Hjärtsjukdomar			nodal arytm	hjärtstillestånd
Vaskulära sjukdomar		rodnad, hypotoni		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			laryngospasm, andfåddhet, rinit, hosta, andningsuppehåll, väsande andning	andningsstillestånd, andningsstillestånd, lungödem
Magtarmkanalen	illamående	muntorrhet, kräkningar	magont, tungödem, klåda i munnen, gingivit, lös avföring	
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad		klåda, hudutslag, urtikaria	ansiktsödem	angioödem
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskeloskeletal stelhet	
Njur- och urinvägssjukdomar				akut njursvikt**
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställen		smärta på injektionsstället, reaktioner på injektionsstället, kraftlöshet	bröstmärta, feber	
Utredningar		ökad puls		

*Vasovagal reaktion

Vasovagala reaktioner, vilka sällan leder till vasovagal synkope, har rapporterats under eller omedelbart efter administrering av ProHance. Tillståndet är ofta relaterat till känslomässigt obehag eller smärtsamt/obehagligt stimuli (t ex nålstick för i.v. administrering). Vanliga symtom är illamående, yrsel och riklig svettning. I allvarliga fall som eventuellt leder till synkope är patienterna ofta bleka, svettas rikligt, har förändrad medvetandegrad och bradykardi. Patienterna kan även uppleva oro, rastlöshet, svimningskänsla och ökad salivutsöndring. Rätt igenkänning av denna reaktion och differentialdiagnosen överkänslighetsreaktion är nödvändig för att kunna sätta in rätt behandling och häva den vagala stimulinen.

** Akut njursvikt

Fall av akut njursvikt har rapporterats hos patienter med tidigare känd allvarligt försämrad njurfunktion.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner

Liksom med andra gadoliniumkelater har det rapporterats anafylaktiska-, anafylaktoida- och överkänslighetsreaktioner med ProHance Dessa reaktioner manifesterades i olika allvarlighetsgrad,

inkluderat anafylaktisk chock eller dödsfall. De involverade ett eller flera organsystem i kroppen, framför allt det respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana systemet. Vanligt rapporterade symtom innefattar trånghetskänsla i halsen, halsirritation, dyspné, obehag i bröstet, känsla av värme, 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.

I de kliniska studierna med doser upp till 0,3 mmol/kg kroppsvikt har inga negativa kliniska följder relaterat till ökad dos noterats.

ProHance kan elimineras med hemodialys. Det finns dock inga belägg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

I händelse av överdosering ska patienten observeras och symtomatisk behandling sättas in.

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).

När gadoteridol injiceras i en patient, som är placerad i ett magnetfält, resulterar detta i en förkortad T_1 relaxationstid hos de protoner som kommer i kontakt med kontrastmedlet. Vid användning av T_1 -viktade bildsekvenser erhåller man därmed en ökad signalintensitet inom dessa områden.

Patologiska tillstånd med en defekt eller skadad blod-hjärn-barriär, t.ex. maligna tumörer, abscesser och subakuta infarkter, tillåter passage av gadoteridol. Dessa områden kommer då att ha en ökad signalintensitet vid T_1 -viktade sekvenser.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Distributionsvolymen (204 ml/kg) är identisk med kroppens extracellulära vatten, 14 l. Halveringstiden i plasma efter intravenös administrering är ca 1,6 timmar. Proteinbindning har ej påvisats i djurförsök.

Metabolism

Ingen biotransformering eller nedbrytning av gadoteridol har påvisats *in vivo*.

Eliminering

Gadoteridol utsöndras i oförändrad form i urinen. Inom 24 timmar utsöndras 94% av given dos. Plasma och renalt clearance för gadoteridol är i stort sett identiska, 1,5 ml/min/kg respektive 1,4 ml/min/kg.

Efter tre hemodialysomgångar har ca 98 % av den tillförda dosen ProHance eliminerats från cirkulationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitetsstudier har ej utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

1 ml innehåller:
kalteridolkalcium
trometamol
natriumhydroxid
saltsyra
vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor: typ-1 glas med:

- grå latexfri gummipropp av butyl med fluororesin-överdrag och aluminiumring innehållande 5, 10, 15, 20 respektive 50 ml.
- grå latexfri gummipropp av bromobutyl eller klorbutyl och aluminiumring innehållande 5, 10, 15, 20 respektive 50 ml.

Förpackningsstorlekar: 5 x 5 ml, 10 x 5 ml, 5 x 10 ml, 10 x 10 ml, 5 x 15 ml, 10 x 15 ml, 5 x 20 ml, 10 x 20 ml, 1 x 50 ml, 5 x 50 ml och 10 x 50 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsvätskan ska kontrolleras före användning för att säkerställa att alla fasta partiklar är helt upplösta

och att injektionsflaskan och proppen inte har skadats. Om det finns fasta partiklar eller tecken på skada ska injektionsflaskan kasseras.

Om ProHance injektionsflaskor oavsiktligt blivit frysta, måste produkten långsamt tinas (ca 60-90 minuter) i rumstemperatur tills produkten återtar ett klart, färglöst eller gulaktigt utseende.

Injektionsflaskor

ProHance måste dras upp i sprutan omedelbart före användning och får ej spädas.

ProHance lösning för intravenös injektion ska dras upp i sprutan och administreras med aseptisk teknik.

Om flergångsutrustning används bör stor noggrannhet iakttagas för att förhindra kontaminering med spår av rengöringsmedel.

Den avtagbara spårningsetiketten på injektionsflaskorna ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Den dos som använts ska också dokumenteras. Vid elektronisk journalföring ska dos, läkemedel, och batchnummer registreras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk och allt överblivet innehåll ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bracco International B.V.
Argonstraat 3
6422 PH Heerlen
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11428

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25.4.1994

Datum för den senaste förnyelsen: 1.9.2004/11.7.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2.3.2026