

1. LEGEMIDLETS NAVN

ProHance 279,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
ProHance 279,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 279,3 mg (0,5 mmol) gadoteridol.
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.
Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Klar fargeløs eller gulaktig oppløsning
Osmolalitet: 0,63 Osmol/kg ved 37 °C.
Densitet: 1,140 kg/l ved 25 °C.
Viskositet: 2,0 mPa.s ved 20 °C og 1,3 mPa.s ved 37 °C.
pH: 6,5-8,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Kontrastforsterkning ved kranial og spinal magnetisk resonanstomografi hos voksne og barn som er født etter fullgått svangerskap, samt helkroppsundersøkelser hos voksne.

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 kilo kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Voksne:

Den anbefalte dosen for kranial- og spinal-undersøkelser: 0,2 – 0,6 ml (0,1 – 0,3 mmol)/kg kroppsvekt som intravenøs bolusinjeksjon eller rask intravenøs infusjon.

Den anbefalte dosen for bildediagnostikk av de fleste hjerne- og spinalpatologier er 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg).

Doser på 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg) er vist å være nyttige hos pasienter med mistenkte cerebrale metastaser eller andre lesjoner med dårlig kontrastforsterkning.

Anbefalt dose for helkroppsundersøkelser: 0,2 ml (0,1 mmol)/kg kroppsvekt.

Barn (fra nyfødte): Den anbefalte dosen for kranial- og spinal-undersøkelse er 0,2 ml (0,1 mmol)/kg kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

For å sikre fullstendig administrering av kontrastmidlet, bør injeksjonen etterfølges av en injeksjon med fysiologisk saltvann. Undersøkelsen bør være fullført innen 1 time etter at kontrastmidlet er injisert. Om den kliniske situasjonen krever gjentatte MR-undersøkelser, bør det gå 6 timer mellom undersøkelsene for at kontrastmidlet skal elimineres fra kroppen.

For å unngå ekstravasasjon er det nødvendig å utvise forsiktighet ved injeksjon av alle kontrastmidler.

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 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 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 helkroppsundersøkelser med MR.

Eldre (65 år og eldre)

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Ved bruk av ProHance bør det følges etablerte forholdsregler som gjelder MR.

Overfølsomhetsreaksjoner

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 nødstilfeller.

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.

Gadoteridol må ikke brukes intratekalt. Alvorlige, livstruende og dødelige tilfeller, primært med nevrologiske reaksjoner (f.eks. koma, encefalopati, anfall), har blitt rapportert med intratekal bruk.

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.

ProHance inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det finnes ingen kjente interaksjoner med gadoteridol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data.

Graviditet

Data om bruken av gadolinium-baserte kontrastmidler, inkludert gadoteridol hos gravide kvinner, er begrenset. Gadolinium kan krysse placenta. Det er ukjent om eksponering for gadolinium er forbundet med bivirkninger hos fosteret. 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 har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og 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 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktiske/ anafylaktoide reaksjoner	
Psykiatriske lidelser			Angst	
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, parestesi, somnolens, smaksforstyrrelser	Mental svekkelse, unormal koordinasjon, krampetrekninger	Tap av bevissthet, koma, vasovagale reaksjoner*
Øyesykdommer			Økt lakrimasjon	
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus	
Hjertesykdommer			Nodal arytm	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	Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Muskel- og skjelettstivhet	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt nyresvikt**
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, asteni	Brystsmerter, feber	
Undersøkelser		Økt hjerterytme		

***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. nålestikk 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, føle seg svak og hypersekresjon av spytt. Korrekt gjenkjennelse av denne reaksjonen og differensialdiagnoser med overfølsomhetsreaksjoner 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 allerede 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

Sikkerhetsprofilen til ProHance er lik hos barn og 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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 ble det ikke sett negative kliniske effekter 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).

Ved overdosering bør pasienten observeres og behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Gadoteridol er et ikke-ionisk paramagnetisk kontrastmiddel for magnetisk resonanstomografi.

Når gadoteridol injiseres i en pasient som er plassert i et magnetfelt, resulterer dette i en redusert T1-relaksasjonstid for protonene som er i kontakt med kontrastmidlet. Når T1-vektede bildesekvenser brukes, oppnås derfor økt signalintensitet innenfor disse områdene.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon: Distribusjonsvolumet (204 ml/kg) er identisk med det til kroppens ekstracellulærvæske, 14 l. Halveringstiden i plasma etter intravenøs administrering er ca. 1,6 timer. Proteinbinding er ikke påvist i dyreforsøk.

Biotransformasjon: Ingen biotransformasjon eller nedbrytning av gadoteridol er påvist *in vivo*.

Eliminasjon: Gadoteridol utskilles uendret i urinen. Innen 24 timer blir 94 % av dosen som er gitt, utskilt. Hastigheten av plasma- og nyreclearance til gadoteridol er stort sett identiske, henholdsvis 1,5 ml/min/kg og 1,4 ml/min/kg. Etter tre behandlinger med hemodialyse er omtrent 98 % av den gitte dosen av ProHance eliminert fra sirkulasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

1 ml inneholder: kalteridolkalsium, trometamol, natriumhydroksid, saltsyre, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset/ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass: Type 1 glass med:

- butylpropper og aluminiumring, inneholdende henholdsvis 5, 10, 15, 20 og 50 ml.
- grå lateksfri gummi propper av bromobutyl eller klorobutyl, og aluminiumring, inneholdende henholdsvis 5, 10, 15, 20 og 50 ml.

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

Ferdigfylte sprøyter: Type 1 glassprøyter med gummipropp og stempelstang av polypropylen, inneholdende 10 ml, 15 ml og 17 ml. Eske med 1.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Injeksjonsvæsken skal sjekkes før bruk for å sikre at alle partikler er oppløst og at hetteglasset og proppen ikke er skadet. Dersom det blir funnet partikler, skal hetteglasset/den ferdigfylte sprøyten kastes.

Dersom ProHance hetteglass eller ferdigfylt sprøyte har utilsiktet blitt frosset, skal legemidlet tines langsomt (rundt 60 til 90 minutter) i romtemperatur inntil legemidlet går tilbake til å ha et klart fargeløst eller svakt gult utseende.

Hetteglass:

ProHance må trekkes opp i sprøyten umiddelbart før bruk og skal ikke fortynnes.

ProHance injeksjonsvæske, oppløsning til intravenøs injeksjon skal trekkes opp i sprøyten og administreres ved bruk av steril teknikk.

Dersom det brukes utstyr for flere doser, skal det utvises ekstra forsiktighet for å unngå kontaminasjon med rengjøringsmidler.

Ferdigfylte sprøyter:

- a. Skru 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.
- b. Hold sprøyten loddrett, fjern gummihten aseptisk fra sprøytespissen og fest enten en steril engangskanyle eller en slange med kompatibel luer-lock ved skyve og vri samtidig.
- c. 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 sikre fullstendig administrering av kontrastmidlet bør injeksjonen etterfølges av en injeksjon med fysiologisk saltvann.
- d. 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. Ved elektronisk pasientjournal bør legemiddelnavn, batchnummer og dose registreres.

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

Hvert hetteglass/ferdigfylt sprøyte skal bare brukes til én pasient og ev. rester skal kastes.

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

18.09.2024