

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prohance, oplossing voor injectie 279,3 mg/ml = 0,5 molair

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzame bestanddeel van ProHance is gadoteridol (279,3 mg/ml = 0,5 M).

Hulpstoffen met bekend effect: bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie voor intraveneus gebruik.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ProHance is bestemd als hulpmiddel bij craniale en spinale magnetische resonantie tomografie (MRI). ProHance kan tevens voor magnetische resonantie onderzoek van het gehele lichaam, inclusief hoofd, nek, lever, borstkas en skeletspieren worden gebruikt.

ProHance mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

ProHance is een toedieningsvorm voor enkelvoudig gebruik.

ProHance kan snel toegediend worden.

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

Kinderen van elke leeftijd (vanaf voldragen pasgeborenen):

De aanbevolen dosis van gadoteridol voor het zichtbaar maken van hersen- en ruggenmergaandoeningen is 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

Volwassenen:

De aanbevolen dosering is 0.1 mmol/kg lichaamsgewicht (overeenkomstig 0,2 ml /kg lichaamsgewicht). Het is gebleken dat acute, rijk gevasculariseerde afwijkingen als maligniteiten en acute ontstekingsreacties in sommige gevallen mogelijk beter te visualiseren zijn met een hogere dosering (0.3 mmol/kg lichaamsgewicht).

Bij patiënten met een twijfelachtige scan na een injectie van 0.1 mmol /kg lichaamsgewicht kan voor een versterking van het contrast en/of verkrijgen van additionele informatie, een tweede dosis van 0.1 of 0.2 mmol/kg lichaamsgewicht worden toegediend, ongeveer 30 minuten na de eerste injectie. De maximale cumulatieve dosering voor een onderzoek is 0.3 mmol/kg lichaamsgewicht.

Speciale Populaties

Nierfunctiestoornis

ProHance mag bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²) en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien het nodig is ProHance te gebruiken dient de dosis niet groter te zijn dan 0.1 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient ProHance niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

Neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar oud

Door de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar mag ProHance bij deze patiënten alleen na zorgvuldige overweging worden gebruikt met een dosis niet groter dan 0.1 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient ProHance niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

Gebruik bij MRI van het hele lichaam is niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor intraveneuze toediening. Voorzichtigheid is aangewezen gedurende de injectie van een contrastmiddel om extravasatie te vermijden.

Voor het compleet injecteren van de contrastvloeistof wordt aanbevolen om na de injectie met 5 ml fysiologisch zout te spoelen. Binnen 1 uur na toediening dient de gehele MRI procedure te zijn voltooid. In het geval er herhaalde onderzoeken nodig zijn, dient er minimaal 6 uur gewacht te worden voordat een nieuwe toediening plaats mag vinden.

4.3 Contra-indicaties

Prohance is gecontra-indiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel gadoteridol, voor één van de hulpstoffen of voor andere gadoliniumbevattende contrastmedia.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tijdelijke veranderingen in ijzergehalte in het serum (binnen de normale grenzen bij de meerderheid van de patiënten), zijn waargenomen na toediening van gadoteridol. Deze veranderingen bleken niet van klinisch belang te zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van allergieën, reacties op geneesmiddelen of andere op overgevoeligheid gelijkende aandoeningen moeten nauwgezet gevolgd worden gedurende de procedure en de toediening van het contrastmiddel, evenals voor een door de arts als nuttige geachte duur van een periode, afhankelijk van de toestand van de patiënt.

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties met ProHance. Deze reacties traden op in verschillende graden van ernst, waaronder anafylactische shock of het overlijden van de patiënt. Ze betroffen één of meerdere lichaamsstelsels, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane stelsels. Gevallen van anafylactische shock werden zeer zelden gemeld bij het gebruik van ProHance.

Relevante medicatie en medische apparatuur dienen dan ook direct beschikbaar te zijn.

In patiënten die epilepsieaanvallen of hersenlaesies hebben, kan de waarschijnlijkheid van de convulsies verhogen tijdens het onderzoek. Voorzorgsmaatregelen zijn nodig tijdens het onderzoek van deze patiënten (zoals monitoring van de patiënt) en de instrumenten en geneesmiddelen nodig voor een snelle behandeling van mogelijke convulsies moeten aanwezig zijn.

Gadoteridol mag niet intrathecaal worden gebruikt. Er zijn ernstige, levensbedreigende en fatale gevallen gemeld, voornamelijk met neurologische reacties (zoals coma, encefalopathie, insulten) bij intrathecaal gebruik.

Nierfunctiestoornis

Het wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van ProHance te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.

Er zijn gevallen gemeld van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) die in verband zijn gebracht met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met een ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten. Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij ProHance, dient het bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na toediening van ProHance kan zinvol zijn om ProHance uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat de inzet van hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, rechtvaardigt.

Neonaten en zuigelingen

Door de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken en zuigelingen tot 1 jaar mag ProHance bij

patiënten van 6 tot 12 maanden alleen na zorgvuldige overweging worden gebruikt.

Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadoteridol verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties bekend met gadoteridol. In klinisch onderzoek werden er geen klinisch relevante veranderingen of trends in laboratoriumwaarden gevonden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van gadoliniumhoudende contrastmiddelen, waaronder gadoteridol bij zwangere vrouwen. Gadolinium kan de placenta passeren. Het is niet bekend of blootstelling aan gadolinium gepaard gaat met schadelijke effecten voor de foetus. Uit dieronderzoeken zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). ProHance dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische situatie van de vrouw het gebruik van gadoteridol vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het doorgaan met het geven van borstvoeding of het onderbreken ervan gedurende een periode van 24 uur na toediening van ProHance dient te worden bepaald door de arts en de voedende moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen bekende effecten van gadoteridol op het vermogen voertuigen te besturen of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De geaccepteerde veiligheidsoverwegingen en -procedures die vereist zijn bij toepassing van MRI, zijn van toepassing indien gadoteridol gebruikt wordt ter verbetering van het contrast.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met gadoteridol. Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies worden vermeld met indicatie van de frequentie. Bijwerkingen die spontaan gemeld werden, worden vermeld met een frequentie 'niet bekend'. Er werden geen bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan 2%.

Het veiligheidsprofiel bij kinderen is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. Echter, slechts beperkte informatie is beschikbaar. In totaal hebben 278 kinderen (<18 jaar, waarvan 138 jonger dan 2 jaar) deelgenomen in klinische veiligheidsstudies.

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens van de klinische studies niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische/ anafylactoïde reacties***	
Psychische stoornissen			angst	
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, smaakstoornissen	Mentale handicap, abnormale coördinatie, convulsies	Bewustzijnsverlies, coma, vasovagale reactie*
Oogaandoeningen		Verhoogde traan-afschieding		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			tinnitus	
Hartaandoeningen			Nodale ritme- stoornissen	hartstilstand
Bloedvat- aandoeningen		Flushing, hypotensie		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Laryngo-spasmen, dyspneu, rhinitis, hoest, apneu, piepende ademhaling	Ademstilstand, longoedeem
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Misselijkheid	Droge mond, braken	Abdominale pijn, tongedeem, orale pruritus, gingivitis, diarree	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus, rash, urticaria,	Gezichts-oedeem	
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Stijfheid van de skeletspieren	
Nier- en urineweg- aandoeningen				Acuut nierfalen**

Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-aandoeningen		Pijn op de toedieningsplaats (door extravasatie van het medicinale product), asthenie	Pijn op de borst, pyrexie	
Onderzoeken		Verhoogde hartslag		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

* Vasovagale reactie

Vasovagale aanvallen, die zelden aanleiding geven tot een vasovagale syncope, werden gemeld gedurende of onmiddellijk na toediening van gadoteridol. De aandoening is vaak verbonden met het ervaren van emotionele stress of pijnlijke/onaangename stimuli (bijv. naaldprik voor het plaatsen van een intraveneuze lijn). Symptomen die vaak ervaren worden omvatten misselijkheid, duizeligheid en diaforese.

In ernstige gevallen, die mogelijk aanleiding kunnen geven tot een syncope, zijn de patiënten meestal bleek en diaforetisch met een gewijzigde staat van bewustzijn en bradycardie. Deze patiënten voelen zich vaak ook bezorgd, rusteloos, zwak en vertonen vaak overvloedige speekselsecretie. Een correcte identificatie van deze reactie en een differentiële diagnose met overgevoeligheds/anafylactoïde reacties is vitaal om de correcte behandelingsmaatregelen toe te passen om zo de vagale stimulatie terug te dringen.

** Acut nierfalen

Gevalen van acut nierfalen werden gemeld bij patiënten met een al bestaande ernstige nieraandoening.

***Anafylactische/anafylactoïde reacties

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoelighedsreacties met gadoteridol. Deze reacties traden op in verschillende graden van ernst, waaronder anafylactische shock of het overlijden van de patiënt. Ze betroffen één of meerdere lichaamsstelsels, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane stelsels. Symptomen die vaak gemeld werden omvatten vernauwing van de keel, keelirritatie, dyspneu, ongemak in de borst, warmtegevoel, dysfagie, branderig gevoel, oedeem van de keelholte of larynx, en hypotensie (zie rubriek 4.4).

Nefrogene Systemische Fibrose:

Geïsoleerde gevallen van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) zijn gemeld met gadoteridol, waarvan het merendeel bij patiënten die gelijktijdig andere gadoliniumhoudende contrastmedia toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn tot heden geen gevallen gemeld van overdosering. Hierdoor zijn tekenen of symptomen van overdosering nog niet bekend. In klinische studies met doses tot 0,3 mmol/kg, zijn er geen klinische consequenties t.g.v. dosisverhoging gezien. In geval van overdosering dient de patiënt geobserveerd te

worden en symptomatisch behandeld.

Gadoteridol kan met hemodialyse worden verwijderd. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is ter preventie van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF).

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Gadoteridol is een niet-ionogeen, paramagnetisch contrastmiddel voor Magnetische Resonantie Tomografie (MRI).

Bij het gebruik van MRI verhoogt gadoteridol het contrast van de hersenen, ruggenmerg en omringend weefsel. Dit resulteert in verbeterde zichtbaarheid (in vergelijking met niet-verhoogde MRI) van laesies met abnormale vasculatuur of van vasculatuur waarvan gedacht wordt dat die een onderbreking van de bloedschermbarrière veroorzaken.

Indien geplaatst in een magnetisch veld verkort gadoteridol T1-relaxatietijden in de doelgebieden. Bij de aanbevolen dosering wordt het effect gezien met de grootste gevoeligheid in de T1-gewogen sequenties.

Echter, beschadiging van de bloedschermbarrière of van de normale vaatwand maakt penetratie van gadoteridol in zulke laesies zoals neoplasmata, abcessen en subacute infarcten mogelijk.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van intraveneus toegediend gadoteridol in normale personen wordt beschreven door een open, twee-compartimenten model met gemiddelde distributie- en eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer $0,20 \pm 0,04$ en $1,57 \pm 0,08$ uur (gemiddelde \pm s.d.).

Gadoteridol wordt geheel via de nier in de urine geëlimineerd. Binnen 24 uur na injectie wordt $94,4 \pm 4,8\%$ van de toegediende dosis uitgescheiden. Er is geen meetbare biotransformatie of afbraak van gadoteridol.

De renale en plasma-klaring van gadoteridol (respectievelijk $1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg en $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg), zijn in essentie gelijk, hetgeen erop duidt dat er geen verandering in eliminatiekinetiek optreedt door passage door de nier en dat gadoteridol geheel door de nier wordt uitgescheiden. Het verdelingsvolume (204 ± 58 ml/kg) is gelijk aan het extracellulair water en de klaring is gelijk aan die van stoffen die door glomerulaire filtratie worden uitgescheiden.

In ratten werd geen eiwitbinding aangetoond.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

ProHance bevat per ml de volgende hulpstoffen:

calteridolcalcium 0,23 mg

tromethamine 1,21 mg

HCl q.s. ad pH 7,4

NaOH q.s. ad pH 7,4

water voor injectie ad 1 ml.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

ProHance dient niet gemengd te worden met enig ander geneesmiddel.

6.3 Houdbaarheid

ProHance kan 3 jaar bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er is geen speciale bewaartemperatuur. ProHance dient in de originele verpakking te worden bewaard. ProHance dient tegen vorst beschermd te worden. Indien bevriezing optreedt, dient de oplossing voor gebruik op kamertemperatuur (15-25< C) gebracht te worden. Binnen 90 minuten bij kamertemperatuur zal de ProHance-oplossing weer een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing worden. Voor gebruik dient de oplossing goed bekeken te worden om te controleren dat alle deeltjes opgelost zijn en dat de fles en de afsluiting niet zijn beschadigd. Indien er nog vaste deeltjes aanwezig zijn dient de oplossing weggegooid te worden.

Indien een voorgevulde spuit is bevroren dient deze te worden weggegooid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons: Type I glas met:

- grijze latexvrije butylrubber stop met fluorescerende coating en aluminiumzegel bevattende 5, 10, 15, 20 en 50 ml.
- grijze latexvrije bromo- of chlorobutylrubberen stop, met aluminium verzegeling, met een inhoud van 5, 10, 15, 20 en 50 ml

Voorgevulde spuiten: type I glas 20 ml spuiten met een broombutyl of chlorobutyl rubber plunjerstop, een polypropyleen zuiger, en een chloorbutyl rubber stop (= rubberen cap, zie pagina 10) bevattende 10, 15 en 17 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Het afneembare traceeretiket op de flacon/spuit moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend contrastmiddel is gebruikt. Ook dient de dosis te worden gedocumenteerd. Indien elektronische patiëntendossiers worden gebruikt, moet de naam van het product, het lotnummer en de dosis in het patiëntdossier worden ingegeven.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Straße 116
78467 Konstanz
Duitsland

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ProHance is in het register ingeschreven onder RVG 16528.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening -van de vergunning: 2 februari 1994

Datum van laatste verlenging: 2 februari 2014

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 17 augustus 2024.

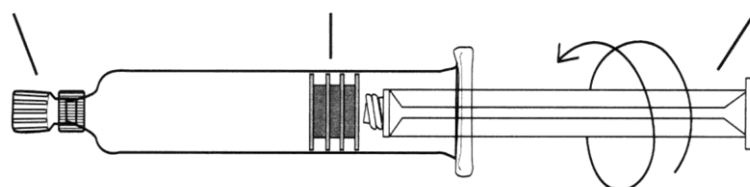
Gebruiksaanwijzing ProHance voorgevulde spuit, eenmalig gebruik.

1. Draai de zuiger met de wijzers van de klok mee, tegen de stop. Duw vervolgens de zuiger een paar millimeter naar voren, zodat de eventuele frictie tussen de stop en de wand van de glazen spuit wordt opgeheven.

rubberen kap

stop

zuiger



2. Houd de voorgevulde spuit recht omhoog, en verwijder aseptisch de rubberen kap van de voorgevulde spuit. Bevestig vervolgens een steriele wegwerp naald of een slang met een aansluitbare luer lock, gebruikmakend van een bajonet sluiting.

3. Houd de voorgevulde spuit recht omhoog en duw de zuiger naar voren totdat alle lucht is verwijderd en vloeistof verschijnt aan de top van de naald of dat de slang is gevuld. Zodra alle lucht is verwijderd, kan de injectie worden toegediend.

Om zeker te zijn dat de contrast vloeistof geheel is toegediend, dient na de injectie met een fysiologisch zout oplossing te worden doorgespoeld.

4. De spuit en de gebruikte materialen dienen in de daar voorbestemde containers te worden weggegooid.