

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROHANCE, 279,3 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gadoteridol 279,3 mg/ml (0,5 M).

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ProHance wordt alleen voor diagnostische doeleinden gebruikt.

Bij visualisatie d.m.v. magnetische resonantie (MRI), verhoogt gadoteridol (ProHance) het contrast van letsels gelegen ter hoogte van de hersenen, het myelum en de omliggende weefsels. Dit resulteert in een verbeterde visualisatie van letsels met een abnormale vascularisatie of letsels die de normale bloed- hersenbarrière beschadigen. ProHance kan ook aangewend worden voor MRI van het hele lichaam, inclusief hoofd, hals, lever, borst, spier- en beendergestel.

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

*** Dosering**

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.

- Volwassenen

Voor beeldvorming van het spier- en beendergestel, de extracraniale en extraspinale weefsels bedraagt de aanbevolen dosis ProHance 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

Voor visualisatie van lever, borst, cerebrale en medullaire pathologieën ligt de aanbevolen dosis ProHance tussen 0,1 en 0,3 mmol/kg (0,2 - 0,6 ml/kg).

Dosissen van 0,3 mmol/kg (0,6 ml/kg) worden aanbevolen bij patiënten waarvan men vermoedt dat ze cerebrale metastasen hebben of andere laesies die weinig contrast vormen.

- Pediatriche patiënten vanaf a terme geboren neonaten

De aanbevolen dosis ProHance voor MRI van cerebrale en medullaire pathologieën bedraagt 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

De veiligheid en werkzaamheid bij dosissen hoger dan 0,1 mmol/kg en bij sequentiële of herhaalde toedieningen, werden niet aangetoond.

Gebruik voor een MRI van het hele lichaam wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

ProHance mag bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30\text{ml/min/1,73 m}^2$) 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 tenminste 7 dagen bedraagt.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

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

Neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar

Omwille van de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar, mag ProHance alleen gebruikt worden bij deze patiënten na een zorgvuldige afweging bij een dosis die niet hoger ligt dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht. Er mag niet meer dan één dosis gebruikt worden tijdens een scan. Vanwege het gebrek van informatie over herhaalde toediening, mogen de injecties met ProHance niet herhaald worden, tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

*** Wijze van toediening**

Intraveneus gebruik.

Om zich ervan te verzekeren dat het contrastmiddel volledig werd toegediend, dient de injectie ervan onmiddellijk te worden gevolgd door een injectie met 5 ml fysiologisch serum.

De visualisatieprocedure moet ten laatste één uur na de injectie met ProHance beëindigd zijn.

Zie ook rubriek 6.6

Voorzichtigheid is aangewezen gedurende de injectie van een contrastmiddel om extravasatie te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere contrastmiddelen op basis van gadolinium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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, en zolang de arts het nodig acht, afhankelijk van de toestand van de patiënt.

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoelighedsreacties 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.

De medicamenten en instrumentaria nodig om een noodtherapie te kunnen instellen, moeten bij de hand zijn.

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) <30ml/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.

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.

Om extravasatie te vermijden, is uiterste voorzichtigheid geboden tijdens de injectie van een contrastmiddel.

Sequentieel gebruik tijdens dezelfde diagnostische sessie werd tot nog toe enkel bestudeerd bij volwassenen bij gebruik voor het centrale zenuwstelsel. Indien de arts van mening is dat herhaalde dosering vereist is, dienen herhaalde doses binnen

dezelfde diagnostische sessie toegediend te worden met een tijdsinterval minder dan 30 minuten. Tussen herhaalde contrastverhoogde MRI-onderzoeken dient het tijdsinterval minstens 6 uur te bedragen. Op deze manier kan het contrastmiddel op normale wijze uit het lichaam geklaard worden.

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.

Neonaten en zuigelingen

Omwille van de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar, mag ProHance alleen gebruikt worden bij deze patiënten na een zorgvuldige afweging.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot op heden werden geen interacties met andere geneesmiddelen beschreven. Geen enkel klinisch relevant teken noch wijzigingen van de resultaten bij laboratoriumonderzoeken zijn beschreven na de toediening van ProHance.

Vorbijgaande storingen van het ijzergehalte in het serum (in de meeste gevallen lagen de waarden binnen de normale grenzen) werden na toediening van gadoteridol vastgesteld bij enkele patiënten. Deze storingen bleken echter klinisch niet relevant.

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 maagdarmlkanaal. 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

Gadoteridol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheidsmaatregelen en procedures die van toepassing zijn bij het gebruik van MRI moeten in acht genomen worden wanneer ProHance wordt toegediend om het contrast te verhogen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met ProHance. 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%.

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, smaak- stoornissen	Verstandelijke beperking, abnormale coördinatie, convulsies	Bewustzijnsverlies, coma, vasovagale reactie*
Oog- aandoeningen		Verhoogde traan- afscheiding		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Tinnitus	
Hartaan- doeningen			Nodale ritme- stoornissen	Hartstilstand
Bloedvat- aandoeningen		Flushing, hypotensie		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Laryngo- spasmen, dyspneu, rhinitis, hoest, apneu, piepende ademhaling	Ademstilstand, longoedeem

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)
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid	Droge mond, braken	Abdominale pijn, tongedeem, orale pruritus, gingivitis, losse stoelgang	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus, rash, urticaria,	Gezichts- oedeem	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Stijfheid van de skeletspieren	
Nier- en urine- aandoeningen				Acuut nierfalen**
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- aandoeningen		Pijn op de toedienings- plaats, reactie op de injectieplaats, asthenie	Borstpijn, pyrexie	
Onderzoeken		Verhoogde hartslag		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

* Vasovagale reactie

Vasovagale reacties, die zelden aanleiding geven tot een vasovagale syncope, werden gemeld gedurende of onmiddellijk na toediening van ProHance. 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.

** Acuut nierfalen

Gevallen van acuut 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/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 lichaamssystemen, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane systemen. 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.

Nefrogene Systemische Fibrose:

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

Pediatrie patiënten:

Het veiligheidsprofiel van ProHance is hetzelfde in kinderen en volwassenen.

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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

email: adr@fagg.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tot op heden werd geen enkel geval van overdosering beschreven, bijgevolg werden nog geen symptomen van overdosering vastgesteld.

Wanneer zich een geval van overdosering mocht voordoen, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd en moet een symptomatische behandeling worden ingesteld.

ProHance 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

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostica voor magnetische resonantie; gadoliniumderivaten; ATC-code: V08C A 04

Gadoteridol is een niet-ionisch contrastmiddel voor Nucleaire Magnetische

Resonantie (NMR).

Binnen een magnetisch veld beperkt gadoteridol de duur van de relaxatie-fase T1 ter hoogte van de onderzochte zones.

In de aanbevolen dosis wordt het effect veel duidelijker zichtbaar tijdens de T1 - gewogen sequenties.

Maar, in geval van wijzigingen van de bloedsheerbarrière of de normale vascularisatie, kan gadoteridol doordringen in letsels zoals neoplasieën, abscessen en subacute infarcten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van gadoteridol bij intraveneuze toediening komt overeen met een open tweekamer model met een gemiddelde distributiehelfwaardetijd van $0,20 \pm 0,04$ uur en een gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd van $1,57 \pm 0,08$ uur.

Gadoteridol wordt uitsluitend uitgescheiden via de urine; 24 uur na toediening is er gemiddeld $94,4 \pm 4,8$ % van de toegediende dosis uitgescheiden. Er werd geen enkele biotransformatie, noch degradatie van de molecule vastgesteld.

De renale klaring ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg) en de plasmaklaring ($1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg) van gadoteridol zijn in wezen identiek; dit betekent dat er bij de doorgang door de nieren geen enkele wijziging optreedt van de eliminatiekinetiek en dat het product bijna geheel via de nieren wordt uitgescheiden. Het distributievolume (204 ± 58 ml/kg) is equivalent aan het volume extracellulair vocht en de klaring is identiek aan die van substanties die onderhevig zijn aan glomerulaire filtratie.

Er werd geen eiwitbinding vastgesteld bij ratten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

Studies met enkelvoudige dosissen bij muizen en ratten toonden aan dat de maximale niet-lethale dosis respectievelijk 7 mmol/kg en 10 mmol/kg bedroegen (dit is respectievelijk 20 en 30 keer de maximale klinische dosis).

Enkele vacuolaire veranderingen in het epitheel van de nierschors, reversibel na stopzetting van de behandeling, werden opgemerkt bij ratten en honden op de 28^{ste} dag durende studies met respectievelijke dosissen van meer dan 0,3 en 1,0 mmol/kg.

Mutagenese

In reeksen in vitro en in vivo testen toonde ProHance geen enkel mutageen effect. Zelfs bij metabole activatie werd er geen genetische, chromosomale of DNA beschadiging waargenomen.

Carcinogenese

Aangezien ProHance voor enkelvoudige toediening bedoeld is en geen mutageen potentieel bezit, werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd.

Voortplanting

Na toediening van ProHance werd er geen effect op de voortplanting waargenomen.

Teratogenese

ProHance oefende geen nadelige invloed uit op de embryonale of foetale ontwikkeling bij konijnen na toediening van dagelijkse doses die minstens 60 maal hoger liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens (0,1 mmol/kg); bij ratten werden evenmin ongunstige effecten vastgesteld bij dagelijkse doses die minstens 100 maal hoger liggen dan 0,1 mmol/kg.

Een mogelijke irritatie na intra-arteriële toediening werd niet aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Calteridol calcium
- Tromethamine
- Zoutzuur
- Natriumhydroxide
- Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

ProHance mag met geen enkel ander product gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde glazen injectiespuiten (Type I) met rubber stop en plunjer uit polypropyleen, die 10, 15 of 17 ml oplossing bevatten.
Verpakkingen met 1, 5, 10 of 20 spuiten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- a) Draai het uiteinde van de plunjer (in de richting van de klok) in de cartridge-stop en duw deze een paar millimeter voorwaarts om mogelijke frictie tussen de stop en de cilinder tegen te gaan.
- b) Houd de injectiespuit rechtop, verwijder op aseptische wijze het rubber dopje van de top van de spuit en bevestig met een compatibel luer-lock systeem een steriele wegwerpsnaal of tubing terwijl u een duw-draai-beweging uitvoert.
- c) Houd de injectiespuit rechtop en duw de plunjer voorwaarts totdat alle lucht verdwenen is en er oplossing uit de spuit begint te komen of de tubing gevuld is. Na de gebruikelijke aspiratie-procedure dient de injectie voltooid te worden. Om een volledige inspuiting van het contrastmiddel te verzekeren, dient onmiddellijk na de injectie een flush met een natriumchloride-oplossing te gebeuren.
- d) Verwijder op gepaste wijze de injectiespuit, evenals al het andere gebruikte materiaal.

Het afneembare traceeretiket op de spuit moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend

Page 10 of 10

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.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Strasse 116,
78467 Konstanz,
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE:

10 ml: BE521937

15 ml: BE521946

17 ml: BE274267

LU:

AMM n°: 2005088286

Nationaal nummer:

10 ml : 0854179

15 ml: 0854182

17 ml: 0404273

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEWING VAN DE VERGUNNING

18.07.2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze samenvatting van de productkenmerken is voor het laatst goedgekeurd in 06/2024.