ProHance®, 0,5 M, Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ProHance®, 0,5 M, Injektionslösung
Gadoteridol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 279,3 mg (0,5 M) Gadoteridol (entsprechend 0,5 mmol Gadoteridol/ml bzw. 78,61 mg Gd/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung.

ProHance ist eine klare, farblose bis blass gelbe Lösung.

Osmolalität bei 37 °C:	630 mOsmol/kg H_2O
Viskosität bei 37 °C:	1,3 mPa · s
pH-Wert:	6,5 – 8,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

ProHance ist ein nichtionisches paramagnetisches Kontrastmittel zur Magnetresonanz-Tomographie (MRT).

Beim Einsatz in der MRT ermöglicht ProHance eine Kontrastverstärkung
- des Gehirns, des Rückenmarks und des umgebenden Gewebes mit verbesserter Darstellung (im Vergleich zur nicht kontrastverstärkten MRT) von Läsionen mit abnormer Vaskularität oder Läsionen, die eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen können
- von Weichteiltumoren im Kopf- und Halsbereich
- des muskuloskelettalen Systems von Körperstamm und Extremitäten
- bei Erkrankungen der Brust
- bei der Differentialdiagnose von Lebertumoren
- bei Erkrankungen im Beckenbereich.

ProHance sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

ProHance wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt.
Die Anwendung einer Ganzkörper-MRT wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende Kontrastverstärkung erzielt wird. Die Dosis wird abhängig vom Körpergewicht des Patienten berechnet und sollte die in diesem Abschnitt angegebene empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten.

Erwachsene
Die empfohlene Dosierung zur Darstellung von pathologischen Prozessen des Gehirns, des Rückenmarks, des muskuloskelettalen Systems, des extrakranialen und extraspinalen Gewebes, der Leber, der Brust und des Beckens beträgt 0,1 – 0,3 mmol/kg (0,2 – 0,6 ml/kg). Für gewöhnlich reicht die Standarddosis von 0,1 mmol/kg aus. Bei Patienten mit schwach kontrastierenden Läsionen (wie z. B. teilweise bei Metastasen, einigen Tumoren bzw. Entzündungen) haben sich Dosierungen von bis zu 0,3 mmol/kg als nützlich erwiesen.

Kinder und Jugendliche
Zur Darstellung von pathologischen Prozessen des Gehirns und des Rückenmarks 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).
Die Anwendung einer Ganzkörper-MRT wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
ProHance sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m2) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von ProHance notwendig ist, sollte die Dosis 0,1 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von ProHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Neugeborene bis zum Alter von 4 Wochen und Säuglinge bis zum Alter von 1 Jahr
Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte ProHance bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens 0,1 mmol/kg Körpergewicht angewendet werden. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von ProHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)
Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
ProHance wird unmittelbar vor der MRT-Untersuchung in eine Vene (üblicherweise im Arm) injiziert. Bei der Injektion von Kontrastmitteln ist Vorsicht geboten, um Paravasation zu vermeiden.

Um eine vollständige Injektion des Kontrastmittels sicherzustellen, sollten nach der Injektion mindestens 5 ml Natriumchloridlösung nachinjiziert werden. Die kontrastverstärkte MRT sollte innerhalb einer Stunde nach der Injektion von ProHance abgeschlossen sein.

Falls Untersuchungen wiederholt werden müssen, sollte ein Zeitraum von sechs Stunden abgewartet werden, um eine ausreichende Ausscheidung von ProHance zu ermöglichen.

Bei Anwendung der vorgefüllten Fertigspritze gelten folgende Hinweise
Die vorgefüllte Fertigspritze soll erst unmittelbar vor der Untersuchung der Packung entnommen und für die Injektion vorbereitet werden. Die Fertigspritzen sind bei einer Beschädigung der Versiegelung oder Undichtigkeit zu verwerfen.

Automatisches Applikationssystem
Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten. ProHance sollte erst unmittelbar vor Gebrauch aufgezogen werden. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder Gadoliniumchelaten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die allgemein gültigen Sicherheitsvorkehrungen für die Magnetresonanz-Tomographie, insbesondere der Ausschluss ferromagnetischer Materialien wie beispielsweise Herzschrittmacher oder Aneurysmaclips, gelten auch bei der Verwendung von ProHance.

- Allergoide bzw. anaphylaktoide Reaktionen

Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten wurde über anaphylaktische/anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen mit Gadoteridol berichtet. Diese Reaktionen äußerten sich mit unterschiedlichem Schweregrad einschließlich anaphylaktischer Schock oder Tod. Sie betrafen ein oder mehrere Körpersysteme und hier überwiegend Atem-, Herz-Kreislauf- und/oder Haut-Schleimhautsysteme.
Bei der Anwendung von Gadoteridol wurde sehr selten von anaphylaktischem Schock berichtet.

Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb der ersten halben Stunde nach der Verabreichung des Kontrastmittels auf. Wie auch bei allen anderen Kontrastmitteln dieser Klasse können sehr selten Spätreaktionen (nach Stunden oder Tagen) auftreten.

Derartige Ereignisse sind aufgrund ihres unregelmäßigen Auftretens im Einzelfall nicht vorhersehbar. Patienten mit Allergie, Arzneimittelreaktionen oder anderen überempfindlichkeitsähnlichen Erkrankungen in der Anamnese sollten während der Untersuchung und der Verabreichung des Kontrastmittels sowie für eine vom Arzt unter Berücksichtigung des Zustands des Patienten als angemessen angesehene Zeit engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit Bronchialasthma ist besonders das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht.

Unabhängig von Art und Menge der Verabreichung können bereits geringfügige allergoide Symptome erste Anzeichen einer schwerwiegenden behandlungsbedürftigen anaphylaktoiden Reaktion sein. Wenn eine allergieähnliche Reaktion auftritt, muss die Verabreichung des Kontrastmittels sofort unterbrochen werden und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine gezielte Therapie eingeleitet werden. Um im Notfall sofortige Maßnahmen ergreifen zu können, müssen die hierfür nötigen Notfallmedikamente bzw. Notfallbesteck (u.a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) jederzeit griffbereit sein.

- Patienten, die Betablocker einnehmen

Es ist zu beachten, dass Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, möglicherweise nicht auf Beta-Agonisten ansprechen, die üblicherweise bei der Behandlung von allergieähnlichen Reaktionen eingesetzt werden.

- Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei diesen Patienten können die Überempfindlichkeitsreaktionen stärker ausgeprägt sein. Insbesondere bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen, wozu beispielsweise schwere Herzinsuffizienz oder koronare Herzkrankheit gehören, können starke kardiovaskuläre Reaktionen auftreten.

- Erkrankungen des Zentralnervensystems

Bei Patienten, die an Epilepsie oder Hirnläsionen leiden, kann die Wahrscheinlichkeit von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöht sein. Bei der Untersuchung solcher Patienten müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (z. B. die Überwachung der Patienten) und Ausrüstung und Medikamente für eine unverzügliche Behandlung möglicher Krampfanfälle sollten vorhanden sein.

Gadoteridol darf nicht intrathekal angewendet werden. Schwere lebensbedrohliche und tödliche Fälle, überwiegend mit neurologischen Reaktionen (z. B. Koma, Enzephalopathie, Krampfanfälle), wurden bei intrathekaler Anwendung berichtet.

- Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von ProHance bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit ProHance eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von ProHance kann nützlich sein, um ProHance aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Neugeborene und Säuglinge
Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zu einem Alter von 1 Jahr sollte ProHance bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Patienten
Da die renale Clearance von ProHance bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Arzneimittelinteraktionen mit Gadoteridol sind nicht bekannt. Die mit ProHance durchgeführten klinischen Studien ergaben keine klinisch signifikanten Hinweise oder Trends auf Veränderungen der Laborwerte.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Erfahrungen mit der Anwendung von Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln, einschließlich Gadoteridol, bei Schwangeren sind begrenzt. Gadolinium ist plazentagängig. Es ist nicht bekannt, ob eine Gadolinium-Exposition mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen auf den Fötus verbunden ist. Tierexperimentelle Studien haben bei wiederholten hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). ProHance darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadoteridol aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit
Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von ProHance für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Fertilität
Bei Ratten induzierte die intravenöse Applikation von Gadoteridol vor und während der Verpaarung bis zur höchsten geprüften Dosierung von 6 mmol/kg keine Effekte auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ausgehend vom pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil hat ProHance keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei ambulanten Patienten sollte bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen und Führen von Fahrzeugen berücksichtigt werden, dass gelegentlich Übelkeit auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit ProHance berichtet. Aus klinischen Studien stammende Nebenwirkungen wurden unter Angabe der Häufigkeit mit aufgenommen. Es gab keine Nebenwirkungen mit einer höheren Häufigkeit als 2 %. Aus spontanen Berichten nach Inverkehrbringen stammende Nebenwirkungen wurden unter Angabe der Häufigkeit „nicht bekannt“ mit aufgenommen.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Reaktionen

**Vasovagale Reaktionen*
Während oder unmittelbar nach der Verabreichung von ProHance wurde von vasovagalen Reaktionen berichtet, die selten zu einer vasovagalen Synkope führten. Die Erkrankung ist häufig mit emotionalem Stress oder schmerzhaften/unangenehmen Reizen (z. B. Nadeleinstich beim Setzen der i. v.-Kanüle) verbunden. Häufig erlebte Symptome sind Übelkeit, Schwindel und Diaphorese.
In schweren und möglicherweise zu einer Synkope führenden Fällen sind die Patienten für gewöhnlich blass und diaphoretisch mit Bewusstseinsstörungen und Bradykardie. Darüber hinaus erlebten Patienten häufig Angst, Unruhe, Schwäche und übermäßige Speichelproduktion. Die korrekte Erkennung dieser Reaktion und Differentialdiagnose gegenüber einer Überempfindlichkeits-/anaphylaktoiden Reaktion ist unerlässlich, um geeignete Behandlungsmaßnahmen zur Umkehr der Vagusstimulation ergreifen zu können.

***Akutes Nierenversagen*
Von Patienten mit vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung wurden Fälle akuten Nierenversagens berichtet.

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Wie bei anderen Gadolinium-Chelaten wurde über anaphylaktische/anaphylaktoide/Überempfindlichkeitsreaktionen mit ProHance berichtet. Diese Reaktionen äußerten sich mit unterschiedlichem Schweregrad einschließlich anaphylaktischer Schock oder Tod. Sie betrafen ein oder mehrere Körpersysteme und hier überwiegend Atem-, Herz-Kreislauf- und/oder Haut-Schleimhautsysteme. Häufig berichtete Symptome beinhalten Engegefühl im Hals, Halsreizung, Dyspnoe, Beklemmungsgefühl in der Brust, Hitzegefühl, Dysphagie, Brennen, Pharynx- oder Larynxödem und Hypotonie.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Klinische Studien			Beobachtungen nach Inverkehrbringen
	Häufig (≥ 1/100 – < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 – < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 – < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen			Angstgefühle	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksstörungen	Geistige Beeinträchtigung, Koordinationsstörungen, Konvulsion	Bewusstseinsverlust, Koma, vasovagale Reaktionen*
Augenerkrankungen		Erhöhter Tränenfluss		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	
Herzerkrankungen			Knotenarrhytmie	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen		Hautrötung, Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Laryngospasmus, Dyspnoe, Rhinitis, Husten, Apnoe, Keuchen	Atemstillstand, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Mundtrockenheit, Erbrechen	Abdominalschmerzen, Zungenödem, oraler Pruritus, Gingivitis, loser Stuhl	
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Gesichtsödem	
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Skelettmuskelsteifheit	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Akutes Nierenversagen**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle (möglicherweise durch Paravasation), Asthenie	Brustschmerzen, Pyrexie	
Untersuchungen		Erhöhte Herzfrequenz		

Nephrogene systemische Fibrose
Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit ProHance berichtet, die meist bei Patienten auftraten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Gadoteridol hat bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ein ähnliches Sicherheitsprofil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Anzeichen und Symptome einer Überdosierung sind darum nicht beschrieben worden. In klinischen Studien wurden unter Anwendung von Dosen bis zu 0,3 mmol/kg keine dosisabhängigen Effekte beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient sorgfältig zu überwachen und symptomatisch zu behandeln.

ProHance kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nichtionisches, paramagnetisches Kontrastmittel zur Magnetresonanz-Tomographie, ATC Code: V08CA04

Gadoteridol ist ein nichtionisches paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanz-Tomographie. Sobald Gadoteridol in ein Magnetfeld eingebracht wird, vermindert es die T1 Relaxationszeit in den darzustellenden Geweben. Bei der empfohlenen Dosis zeigt es bei T1-gewichteten Sequenzen seine größte Wirksamkeit. Die Relaxivität R_1 von Gadoteridol in Plasma (gemessen bei pH = 7,4; 10 MHz; 40 °C) beträgt 5,3 $mM^{-1}s^{-1}$.

Eine Störung der Blut-Hirn-Schranke oder der normalen Vaskularität erlaubt jedoch eine Penetration von Gadoteridol bei Läsionen wie beispielsweise Neoplasmen, Entzündungen und subakuten Infarkten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Gadoteridol entspricht bei gesunden Personen einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell. Die mittleren Verteilungs- und Eliminations-Halbwertszeiten (angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung) sind etwa 0,20 ± 0,04 Stunden bzw. 1,57 ± 0,08 Stunden.

Gadoteridol wird ausschließlich renal ausgeschieden und zwar zu 94,4 ± 4,8 % (Mittelwert ± Standardabweichung) der Dosis innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion. Es besteht keine nachweisbare Metabolisierung von Gadoteridol.

Die renale und Plasma-Clearance von Gadoteridol (1,41 ± 0,33 ml/min/kg bzw. 1,50 ± 0,35 ml/min/kg) ist annähernd identisch und weist darauf hin, dass sich die Eliminationskinetik bei der Nierenpassage nicht ändert und das Präparat im Wesentli-

chen renal ausgeschieden wird. Das Verteilungsvolumen (204 ± 58 ml/kg) entspricht demjenigen des extrazellulären Wassers, und die Clearance ähnelt derjenigen von Substanzen, die glomerulär filtriert werden. Bei Ratten wurde keine Plasmaproteinbindung nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei Einmal-Applikation
Die Verträglichkeit nach einmaliger intravenöser Anwendung wurde bei Ratten, Mäusen und Hunden untersucht. Die maximale nicht-letale Dosis betrug bei i. v. Einzelgabe 6 mmol/kg bzw. 7 mmol/kg bei Mäusen; 5 bzw. 10 mmol/kg bei Ratten, abhängig von der Gadoteridol-Konzentration (1 bzw. 0,5 M), d. h. die 0,5-molare Lösung wurde besser vertragen.

Bei Hunden war die maximale nicht-letale Dosis 5 mmol/kg oder höher.

Toxizität bei wiederholter Verabreichung
Die Toxizität einer 0,5 M Gadoteridol-Injektionslösung wurde nach wiederholter täglicher i. v. Verabreichung über zwei Wochen bei Mäusen und Hunden untersucht.

Ferner wurde die Toxizität einer 1 M Gadoteridol-Injektionslösung nach wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung über einen Monat bei Ratten und Hunden untersucht.

Bei Mäusen wurden bei einer Dosis von 3 mmol/kg (das ist etwa 30mal höher als die übliche Humandosis) geringfügige pathologische Veränderungen gesehen.

Bei Ratten starben einige Versuchstiere nach wiederholter Verabreichung von 6 mmol/kg.

Als wesentlicher Befund wurde eine dosisabhängige Bildung von Vakuolen in den kortikalen Nierentubuli festgestellt (ab einer Dosis von 0,3 mmol/kg). Außerdem wurden an der Injektionsstelle Entzündung und degenerative Veränderung ab einer Dosis von 1 mmol/kg festgestellt.

Bei Hunden kam es ebenfalls bei wiederholter Gabe zu einer diffusen zytoplasmatischen Vakuolenbildung im kortikalen Tubulusepithel der Nieren.

Mutagenität
Die mutagenen Eigenschaften von Gadoteridol wurden in einer Batterie von *in vivo*- und *in vitro*-Tests untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Kanzerogenität
Es wurden keine Kanzerogenitätsuntersuchungen durchgeführt.

Reproduktionstoxizität
Untersuchungen zur Fertilität, Embryotoxizität und peri-/postnatalen Phase mit i. v. verabreichtem Gadoteridol bei Ratten und Kaninchen gaben im Dosisbereich von 6 – 10 mmol/kg (60 – 100fache Humandosis) Hinweise auf paternal-, maternal- und embryotoxische Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calteridol-Hemicalcium; Trometamol; Salzsäure und/oder Natriumhydroxidlösung zur pH-Einstellung; Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

ProHance nicht über 25 °C lagern und nicht einfrieren. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen: Glas Typ I mit:
- grauen latexfreien Butylgummistopfen mit Fluorharzbeschichtung und Aluminiumsiegel, Inhalt 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 50 ml oder 100 ml
- grauen latexfreien Brombutyl- oder Chlorobutylgummistopfen und Aluminiumsiegel, Inhalt 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 50 ml oder 100 ml

Packungen mit 1 Durchstechflasche.

Packungen mit 1 Fertigspritze mit 17 ml. (Glasspritze mit Polypropylen-Kolben und Gummi-Verschlussstopfen).

Die oben gelisteten Packungen sind auch als Klinikpackungen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Infusionsbehältnisse sind grundsätzlich nicht für die Mehrfachentnahme bestimmt, d. h. der Gummistopfen sollte nur einmal durchstochen werden. Wir empfehlen die Verwendung von Entnahmekanülen zum Durchstechen des Stopfens und Aufziehen des Kontrastmittels.
- Vor der Verwendung ist das Produkt auf eventuelle Beschädigungen des Behältnisses oder des Verschlusses, auf Verfärbungen und auf Partikelfreiheit zu überprüfen.
- Das Kontrastmittel sollte erst unmittelbar vor Gebrauch aufgezogen werden und darf nicht verdünnt werden.
- Lösungen, die nicht in einem Untersuchungsgang aufgebraucht werden, sind zu verwerfen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Spritzen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind der Name des Produktes, die Chargen-Bezeichnung und die Dosis in die Patientenakte einzutragen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Straße 116
D-78467 Konstanz
Telefon: 0800 218 9562
Telefax: 0800 218 9563
E-Mail: kontrastmittel@bracco.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

46599.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. Dezember 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27 Juni 2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt