

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Resotran 540 mg/ml injektionsvätska, suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, suspension, innehåller 540 mg ferukarbotran, motsvarande 28 mg eller 0,5 mmol järn.

En injektionsflaska med 1,5 ml injektionsvätska, suspension, innehåller 810 mg ferukarbotran, motsvarande 42 mg eller 0,75 mmol järn.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, suspension
Rödbrun suspension

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Endast avsett för diagnostik. Resotran är ett kontrastmedel för användning vid magnetisk resonanstomografi (MR) av fokala leverlesioner när undersökning utan kontrastmedel har givit osäkra fynd.

Resotran är indicerat för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Diagnostiska undersökningar som använder kontrastmedel ska utföras under ledning av en läkare med erforderlig utbildning och grundlig kännedom om den undersökning som ska utföras.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad dos av Resotran för vuxna är:

För patienter som väger mindre än 60 kg: 0,9 ml Resotran (motsvarande 486 mg ferukarbotran eller 0,45 mmol järn).

För patienter som väger 60 kg eller mer: 1,4 ml Resotran (motsvarande 756 mg ferukarbotran eller 0,7 mmol järn).

Äldre och nedsatt njur- eller leverfunktion

Ingen dosjustering anses vara nödvändig.

Upprepad dos

Det finns ingen klinisk information tillgänglig om upprepad administrering av Resotran (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Resotran ska inte administreras på nytt förrän signalförlusten i levern har återgått till basnivåer. Detta tar minst 14 dagar.

Pediatrisk population

Resotran ska inte användas till barn och ungdomar då data om säkerhet och effekt hos patienter under 18 år saknas.

Administreringsätt

Resotran är en bruksfärdig vattenhaltig injektionsvätska, suspension, endast avsedd för intravenös administrering. Det ska administreras via en grov nål eller ineliggande kateter (18-20 gauge rekommenderas), vid behov med anslutningsslang.

För att säkerställa korrekt placering av injektionsnålen rekommenderas att steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning injiceras före administrering av Resotran.

Efter injektion av kontrastmedlet ska anslutningsslangen och nålen spolas med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

Endast för engångsbruk. All överbliven suspension ska kasseras i enlighet med lokala föreskrifter.

Anvisningar om förberedelsen av patienten finns i avsnitt 4.4.

Bildtagning

Omedelbart efter bolusinjektionen av Resotran rekommenderas dynamisk bildtagning med användning av t.ex. T_2^* -viktade eller T_1 -viktade gradientekosekvenser (GRE).

Bildtagning under ackumulationsfasen kan utföras från 10 minuter till minst 8 timmar efter injektionen vid användning av T_2 eller T_2^* -viktade MR-tekniker, t.ex. konventionell T_2 -spineko (SE) eller fast spineko/turbospineko (FSE/TSE).

Diagnostisk information om den intrahepatiska kärlstrukturen kan erhållas med t.ex. MR-angiografi med time-of-flight-sekvenser (TOF) inom 20 minuter efter injektionen av Resotran.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ferukarbotran eller mot något hjälpämne.

Överkänslighet mot dextran.

Känd överkänslighet mot andra parenterala järninnehållande läkemedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Resotran ska endast administreras när personal som är utbildad i att utvärdera och hantera anafylaktiska reaktioner är omedelbart tillgänglig, i en miljö där tillgång till komplett återupplivningsutrustning kan garanteras.

Patienten ska observeras för biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Resotran.

Överkänslighet

Det har observerats att Resotran framkallar anafylaktoida (överkänslighets-) reaktioner hos dextransensibiliserade hundar. Dessa reaktioner, jämförbara med dextraninducerade anafylaktiska reaktioner (DIAR), kan även förekomma hos människor som är överkänsliga mot dextran (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer, 4.8 Biverkningar samt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Lämpliga läkemedel och utrustning för att hantera sådana biverkningar ska finnas till hands när Resotran används.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner mot andra parenterala järninnehållande läkemedel har rapporterats.

I likhet med andra intravenösa kontrastmedel kan Resotran vara förenat med anafylaktoida reaktioner, överkänslighetsreaktioner eller andra idiosynkratiska reaktioner med kardiovaskulära, respiratoriska eller kutana manifestationer, till allvarliga reaktioner inkluderande chock. De flesta av dessa reaktioner

uppträder inom en timme efter administrering av Resotran. Fördröjda hudreaktioner har dock förekommit (timmar till flera dagar senare) (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Patienterna ska övervakas noga för tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Resotran.

Läkemedel för behandling av överkänslighetsreaktioner liksom beredskap att sätta in akuta åtgärder krävs.

Risken för överkänslighetsreaktioner är högre vid:

- tidigare reaktion mot kontrastmedel
- bronkial astma i anamnesen
- allergi i anamnesen.

Hos patienter med en allergisk disposition, inklusive astma i anamnesen, ska särskild försiktighet iakttagas eftersom en dubbelt så hög incidens av biverkningar har observerats hos sådana patienter.

Hemosideros

Det ska noteras att leverns höga järninnehåll hos patienter med tillstånd associerade med järnöverskott (t.ex. hemosideros, kronisk hemolytisk anemi med frekventa blodtransfusioner eller kroniskt järntillskott) påverkar leverns signalintensitet, varför nyttan med Resotran är begränsad.

Paravenös injektion

För att undvika paravenös injektion som kan leda till långvarig lokal missfärgning av huden (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsdata) måste kanylen spolats igenom med steril 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning innan Resotran injiceras för att säkerställa att den har placerats korrekt (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt).

Upprepad administrering

Det finns ingen information tillgänglig om upprepad administrering av Resotran. Läkemedlet ska inte administreras på nytt förrän signalförlusten i levern har återgått till utgångsnivån. Detta tar minst 14 dagar.

Förberedelse av patienten

Illamående och kräkning är kända biverkningar som kan förekomma vid användning av kontrastmedel (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). För att undvika aspiration ska patienten därför inte äta inom två timmar före undersökningen.

Specifika varningar

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1,4 ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel har ej observerats. Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet av Resotran hos gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid avsevärt högre doser än de rekommenderade diagnostiska doserna (se avsnitt 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter). Risken för människa är okänd. Resotran ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Bradykardi hos foster kan förekomma efter administrering av parenteralt järn. Detta är vanligtvis övergående och orsakad av en överkänslighetsreaktion hos modern. Fostret ska övervakas noga under intravenös administrering av parenteralt järn till gravida kvinnor.

Amning

Hos lakterande råttor sågs varken överföring av ferukarbotran eller metaboliserat järn till mjölk inom 24 timmar. Det är okänt om Resotran utsöndras i bröstmjolk hos människor. Resotran ska därför ges under amning endast efter särskilt övervägande. Amning ska avbrytas och bröstmjölken pumpas ut och kasseras under några dagar efter administrering av Resotran.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats. Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter som framför fordon eller använder maskiner ska ta hänsyn till att illamående kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Frekvens av biverkningar baserat på data från kliniska studier:

Under den kliniska utvecklingsfasen har den totala incidensen av biverkningar som har klassificerats som relaterade varit 7,6 %. För patienter med allergisk disposition, inklusive astma i anamnesen, ska särskild försiktighet iakttas då en dubbelt så hög incidens av biverkningar har observerats hos dessa patienter. Dock har ingen skillnad vad gäller svårighetsgrad eller typ av biverkningar observerats.

De vanligaste rapporterade biverkningarna var smärta, vasodilatation (värmekänsla) och parestesi (köldkänsla), vilka har rapporterats hos mindre än 2 % av patienterna. De flesta av biverkningarna var av mild till måttlig svårighetsgrad.

Baserat på erfarenhet från mer än 1000 patienter har nedanstående biverkningar observerats och av prövarna klassificerats som läkemedelsrelaterade med ett möjligt, troligt eller säkerställt samband mellan läkemedlet och biverkningen.

Tabellen nedan visar biverkningar indelade enligt MedDRAs organsystemklasser (MedDRA SOC).

Organsystemklass	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion	Anafylaktisk chock Anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar			Ångest	
Centrala och perifera nervsystemet	Parestesi	Huvudvärk Dysgeusi	Konvulsion Yrsel Hypestesi Parosmi	Medvetslöshet Nedsatt medvetandegrad
Ögon				Konjunktivit
Hjärtat		Bröstsmärta		Hjärtstillestånd Takykardi
Blodkärl	Vasodilatation		Hypertoni Flebit	Cirkulatorisk kollaps Hypotoni Värmevallning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné Ökad hosta Rinit	Andningsstillestånd Bronkospasm Cyanos

				Orofaryngeal svullnad
Magtarmkanalen		Kräkning Illamående		Buksmäta
Hud och subkutan vävnad		Pruritus Hudutslag	Urtikaria Eksem	Angioödem Hyperhidros Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta	Asteni Ryggsmärta Reaktion vid injektionsstället		Värmekänsla Ansiktsödem
Undersökningar				Ökad mängd järn och ferritin i plasma Ökad faktor XI-aktivitet Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter fallande svårighetsgrad.

Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en specifik reaktion, dess synonymer och relaterade tillstånd.

I samband med en minskning av faktor XI-aktivitet (maximal minskning av medelvärde cirka 15 %) kan ibland en övergående och lätt ökning av aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) inträffa 4-6 timmar efter injektionen utan någon relevant effekt på den totala blödningstiden; koagulationssystemet (Quicks test) förblir opåverkat.

Efter administrering av ferukarbotran observerades en dosberoende ökning av plasmanivåerna av järn (medelvärden och medianvärden vid 2 till 4 timmar under 24 timmars uppföljning) och ferritin (mellan 12 timmar och 21 dagar) hos friska försökspersoner. Däremot var blodets totala järnbindande kapacitet opåverkad. I likhet med observationer för andra paramagnetiska komplex har sällsynta fallöverkänslighetsreaktioner och anafylaxi rapporterats, inkluderande chock som kan kräva omedelbar medicinsk intervention.

Sällsynta fall av fördröjda kutana reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

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 via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Akuta toxicitetsstudier visade inte på någon risk för akut toxicitet vid användning av Resotran.

Läkemedlet har hos friska försökspersoner visats vara säkert upp till 0,08 ml (motsvarande 40 mikromol Fe) / kg kroppsvikt (cirka 4 gånger den diagnostiska dosen) (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Superparamagnetiska kontrastmedel, ATC-kod: V08CB03, järnoxid, nanopartiklar

Resotran är en stabil vattensuspension av superparamagnetiska nanopartiklar av järnoxid täckta med karboxidextran. Till storleken är de täckta järnoxidpartiklarna jämförbara med stora biologiska proteiner.

Till följd av järnoxidens superparamagnetiska egenskaper förkortar kontrastmedlet huvudsakligen T₂-relaxationstiden och skapar distortion av det lokala magnetfältet. Båda mekanismerna ger en uttalad signalförlust i närheten av järnoxiden, särskilt på T₂- och T₂*-viktade bilder. T₂*-effekten är särskilt uttalad efter att Resotran har fagocyterats av retikuloendotel-systemets celler (RES) under ackumulationsfasen.

Därigenom skiljer järnoxidförstärkt MR mellan benigna och maligna lesioner baserat på deras cellulära sammansättning och funktion (RES-celler endast i normal levervävnad och benigna tumörer).

Dessutom kan den höga T₁-relaxiviteten hos Resotran användas vid dynamisk bildtagning under den vaskulära fasen och avbildning av kärl med MRA-(magnetisk resonansangiografi)-sekvenser.

De fysikalisk-kemiska egenskaperna hos Resotran, som är en bruksfärdig suspension, är följande:

Osmolalitet vid 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	314
Viskositet vid 37 °C (m Pas)	1,0
Densitet vid 37 °C (g/ml)	1,061
pH	5,5-7,0

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution och eliminering

Efter en intravenös engångsdos distribueras ferukarbotran inom det intravaskulära rummet och försvinner snabbt bifasiskt från blod/plasma genom ett selektivt upptag av retikuloendotel-systemet (RES), främst till levern och mjälten.

Den biologiska nedbrytningen av ferukarbotrans järnoxidkärna sker i RES-cellerna.

Metabolism resulterar slutligen i inkorporering av ferukarbotranets järn i "kroppens normala järnpool". Omsättningen i kroppen av ferukarbotranets järn är således identisk med den för normalt biologiskt tillgängligt järn.

Vid den högsta diagnostiska dosen på 1,4 ml av läkemedlet (motsvarande 756 mg ferukarbotran eller 39 mg Fe) per patient kommer den totala mängden järn i kroppen endast att öka i ringa grad (< 2 %).

C_{max} ökade proportionellt i dosområdet 5-40 mikromol Fe/kg. I kliniska studier (fas I) uppmättes ferukarbotranjárnets halveringstid i serum för den initiala fasen till t_{1/2α}, 0,26 ± 0,19 timmar eller mindre och för den terminala fasen, t_{1/2β} 4,36 ± 0,75 timmar eller mindre. Halveringstiderna t_{1/2α} och t_{1/2β} var inte signifikant relaterade till de administrerade doserna.

Eliminering av karboxidextran

I djurstudier (råtta) har det visats att den största delen av karboxidextranet (>70%) i ferukarbotran elimineras snabbt renalt. Omkring 20 % av karboxidextranet visade en distribution som var mycket lik den för ferukarbotrans järnoxidkärna, vilket indikerar att denna del av karboxidextranet ackumuleras i

RES-innehållande organ (särskilt i lever och mjälte) utan att frikopplas från ferukarbotrans järnkärna. Liksom för järnoxidkärnan sker kontinuerlig eliminering av karboxidextran från levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ferukarbotran visade ingen effekt på fertilitet eller generell reproduktivitet hos han- eller honrättor och gav inte någon missbildning hos råtta eller kanin. Först vid doser som var många gånger högre än den diagnostiska dosen, givna dagligen under organogenesen, orsakade ferukarbotran postimplantationsförluster samt spontanaborter och sent utvecklade rättungar (vid 0,5 mmol Fe/kg/dag, vilket motsvarar ungefär 50 gånger den diagnostiska dosen). Hos kanin påvisades ökad resorption och minskat antal levande foster (vid 0,8 mmol Fe/kg/dag, vilket motsvarar ungefär 80 gånger den diagnostiska dosen).

I lokala toleransstudier ledde paravenös, intramuskulär eller intrakutan administrering till lokala inflammatoriska reaktioner vid administreringsstället. Oavsiktligt felplacerad injektion av Resotran kan resultera i långvarig pigmentliknande missfärgning av huden vid injektionsstället till följd av lokal retention av järnpartiklar. Därför ska intravenös administrering strikt följas när Resotran används till människa. Resotran visade inga tecken på en sensibiliserande (kontaktallergen) potential i djurförsök.

Hos hundar med dextranantikroppar framkallade Resotran ett immunsvaret motsvarande dextraninducerad anafylaktisk reaktion (DIAR), vilket tyder på en potential att inducera en anafylaktisk reaktion hos människor med dextranantikroppar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

(S)-Mjölksyra (E270)
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ I-glas fylld med 1,5 ml Resotran. Förseglad med en propp av fluorinerat bromobutylgummi, försluten med krympkapsyl med färgat snäpplock och förpackad i en kartong med 1 injektionsflaska.

1 x 1,5 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Om preparatet får stå länge kan små färgförändringar (till mörkbrun eller mellanbrun) observeras, vilka försvinner vid normal hantering. Inspektera injektionsflaskan visuellt avseende skada och sediment före användning. Använd endast injektionsflaskor som innehåller sedimentfri homogen lösning.

Resotran är en bruksfärdig vattenhaltig injektionsvätska, suspension, och ska inte spädas. Injektionsflaskan innehåller kontrastmedel som endast är för engångsbruk. Resotran får inte dras upp i sprutan förrän omedelbart före användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61472

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2022-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-24