

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ProHance
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 ml injekčného roztoku obsahuje:
279,3 mg gadoteridolu
(zodpovedá 0,5 mmol gadoteridolu/ml alebo 78,61 mg gadoteridolu/ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.
ProHance je číry, bezfarebný až slabo žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Tento liek je určený len na diagnostické použitie u dospelých a na MRI vyšetrenie mozgu a miechy u detí v akomkoľvek veku (od donosených novorodencov).

Pri použití v magnetickej rezonančnej tomografii (MRI) ProHance zvyšuje kontrast:

- v mozgu, mieche a okolitých tkanivách CNS, lepšie zobrazuje (v porovnaní s MRI, pri ktorej sa nepoužilo zvýraznenie) lézie s abnormálnou vaskularitou, alebo lézie, ktoré môžu viesť k porušeniu hematoencefalickej bariéry
- tumorov mäkkých tkanív v oblasti hlavy a krku
- v muskuloskeletálnom systéme trupu a končatín
- u ochorení prsníkov
- v diferenciálnej diagnostike nádorov pečene
- u ochorení v panvovej oblasti

ProHance sa má použiť, len ak sú diagnostické informácie nevyhnutné a nie je možné ich získať vyšetrením magnetickou rezonanciou (MR) bez zvýšenia kontrastu.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Má sa použiť najnižšia dávka, ktorá poskytne dostatočné zvýšenie kontrastu na diagnostické účely. Dávka sa má vypočítať na základe telesnej hmotnosti pacienta a nemá prekročiť odporúčanú dávku na kilogram telesnej hmotnosti uvedenú v tejto časti.

Dospelí

Odporúčaná dávka na zobrazenie muskuloskeletálneho systému, extrakraniálneho a extraspinálneho tkaniva je 0,1 mmol /kg, (0,2 ml/kg). Na zobrazovanie patologických procesov v mozgu, mieche, pečeni a panve je odporúčaná dávka 0,1 – 0,3 mmol/kg (0,2 – 0,6 ml/kg). Všeobecne je postačujúca štandardná dávka 0,1 mmol/kg. U pacientov s podozrením na mozgové metastázy alebo lézie s nízkym kontrastom, sa overila ako užitočná dávka 0,3 mmol/kg.

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka na zobrazovanie patologických procesov v mozgu a mieche pediatrickej populácie je 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

Novorodenci do 4 týždňov veku a dojčatá do 1 roku veku

Z dôvodu nevyvinutej funkcie obličiek u novorodencov do 4 týždňov veku a u dojčiat do 1 roku sa má ProHance použiť u týchto pacientov iba po starostlivom zvážení a dávka nesmie prekročiť 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní, sa injekcie ProHance nesmú opakovať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

U detí mladších ako 6 mesiacov sa používanie na celotelovú MRI neodporúča.

Špeciálne skupiny pacientov

Poškodená funkcia obličiek

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene sa má ProHance použiť iba po starostlivom zhodnotení pomeru rizika k prínosu a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať nekontrastným zobrazovaním magnetickou rezonanciou (MRI) (pozri časť 4.4). Ak je potrebné použiť ProHance, dávka nesmie prekročiť 0,1 mmol/kg telesnej hmotnosti. Počas vyšetrenia sa nesmie použiť viac ako jedna dávka. Z dôvodu chýbajúcich informácií o opakovanom podávaní sa injekcie ProHance nesmú opakovať pokiaľ nie je interval medzi injekciami minimálne 7 dní.

MRI

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Úprava dávky sa nepovažuje za nevyhnutnú. U starších pacientov sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

ProHance sa podáva intravenózne.

Pri injekčnom podaní kontrastnej látky je nutná opatrnosť, aby nedošlo k extravazácii.

V záujme kvantitatívnej aplikácie celej dávky sa odporúča po injekcii gadoteridolu následne aplikovať 5 ml fyziologického roztoku chloridu sodného.

Zosilnenie kontrastu pri MRI trvá 1 hodinu od podania ProHance.

V prípade, že treba vyšetrenie zopakovať, je potrebné dodržať šesťhodinový interval, ktorý umožní vylúčenie ProHance z organizmu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Precitlivenosť na gadoteridol, na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné kontrastné látky obsahujúce gadolínium.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti s anamnézou alergických alebo nežiadúcich reakcií alebo ďalšími hypersenzitívne podobnými reakciami majú byť dôsledne sledovaní počas podávania lieku a celého vyšetrovania. V závislosti od stavu pacienta, vyšetrujúci lekár zváži ďalší potrebný čas sledovania. Počas použitia gadoteridolu, rovnako ako počas použitia iných chelátov gadolína, boli hlásené anafylaktické (anafylaktoidné) hypersenzitívne reakcie. Tieto reakcie mali rôzny stupeň závažnosti, vrátane anafylaktického šoku a sMRI. Tieto reakcie postihovali jeden alebo viac telesných systémov, hlavne respiračný,

kardiovaskulárny a/alebo mukokutánný. Veľmi zriedkavo bol hlásený anafylaktický šok po použití gadoteridolu.

Pri použití ProHance musí byť vždy k dispozícii medikácia a pomôcky na prvú pomoc (vrátane endotracheálnej trubice a respirátora).

Po aplikácii ProHance sa u niektorých pacientov pozorovali prechodné zmeny v sérovej hladine železa, ale jeho hladina sa celkovo pohybovala v normálnom rozsahu. Nie je známe, či to má nejaký klinický význam.

U pacientov trpiacich epilepsiou alebo mozgovými léziami sa môže počas vyšetrenia zvýšiť pravdepodobnosť kŕčov. Pri vyšetrovaní týchto pacientov sú potrebné bezpečnostné opatrenia (napríklad monitorovanie pacienta) a musia byť k dispozícii zariadenia a lieky potrebné pre rýchle tlmenie možných kŕčov.

Poškodená funkcia obličiek

Zvýšená opatrnosť je potrebná u pacientov s vážne poškodenou funkciou obličiek, nakoľko sa ProHance vylučuje obličkami.

Pred podaním ProHance sa odporúča, aby sa všetci pacienti podrobili skríningu dysfunkcie obličiek pomocou laboratórnych vyšetrení.

U pacientov s akútnym alebo chronickým ťažkým poškodením funkcie obličiek (GFR 30 ml/min/1,73 m²) sú hlásenia o nefrogénnej systémovej fibróze (NSF) spojennej s používaním niektorých kontrastných látok obsahujúcich gadolínium. - Pacienti, ktorí podstupujú transplantáciu pečene sú vystavení osobitnému riziku, pretože výskyt akútneho renálneho zlyhania je v tejto skupine vysoký. Keďže pri používaní ProHance existuje možnosť výskytu NSF u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek a u pacientov v perioperačnom období transplantácie pečene, sa má preto používať iba po starostlivom zhodnotení pomeru rizika k prínosu a ak je diagnostická informácia nevyhnutná a nedá sa získať nekontrastným zobrazovaním MRI.

Hemodialýza krátko po podaní ProHance môže byť prospešná na odstránenie ProHance z organizmu. Neexistujú dôkazy, ktoré podporujú zavedenie hemodialýzy na prevenciu alebo liečbu NSF u pacientov, u ktorých sa dosiaľ hemodialýza nevykonávala.

Pediatrická populácia

Novorodenci a dojčatá

Z dôvodu nevyvinutej funkcie obličiek u novorodencov do 4 týždňov veku a u dojčiat do 1 roku sa má u týchto pacientov ProHance používať iba po starostlivom zvážení.

Starší pacienti

Keďže u starších pacientov môže byť renálny klírens gadoteridolu poškodený, je osobitne dôležité pacientov vo veku 65 rokov a starších podrobiť skríningu dysfunkcie obličiek.

Ampulky a injekčné striekačky sa môžu použiť len raz. Nepoužitý injekčný roztok sa musí znehodnotiť.

Injekčné striekačky sa musia znehodnotiť, ak je akokoľvek poškodené tesnenie alebo keď nie sú vzduchotesné.

4.5. Liekové a iné interakcie

Doposiaľ nie sú známe interakcie gadoteridolu s inými liekmi. Prebiehajúce klinické štúdie nepotvrdili žiadne klinicky významné ovplyvnenie hodnôt laboratórnych testov.

ProHance sa nesmie miešať s inými diagnostikami a liekmi.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

O používaní gadoteridolu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri 5.3).

ProHance sa nemá používať počas gravidity pokiaľ si klinický stav ženy nevyžaduje použitie gadoteridolu.

Dojčenie

Kontrastné látky obsahujúce gadolínium sa vylučujú do materského mlieka vo veľmi malých množstvách (pozri časť 5.3). Pri klinických dávkach sa neočakávajú žiadne účinky na dojča vzhľadom na malé množstvo vylúčené do materského mlieka a nízku absorpciu z čreva. Pokračovanie v dojčení alebo prerušenie dojčenia na obdobie 24 hodín po podaní ProHance má byť na uvážení lekára a dojčiacej matky.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakokinetického a farmakodynamického profilu má ProHance zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8. Nežiaduce účinky

Po použití ProHance boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky z klinického skúšania sú uvedené v tabuľke s danou frekvenciou výskytu a nežiaduce účinky, ktoré boli spontánne hlásené, sú v tabuľke uvedené s frekvenciou „neznáme“. Žiadne nežiaduce účinky nemali frekvenciu výskytu vyššiu ako 2 %.

Trieda orgánového systému	Nežiaduce účinky			
	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10,000 až <1/1000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému			Anafylaktická/anafylaktoidná reakcia	
Psychické poruchy			Úzkosť	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, parestézia, závraty, poruchy chuti	Psychické poškodenie, abnormálna koordinácia, kŕče	Strata vedomia, kóma, vazovagálne reakcie *
Poruchy oka		Zvýšené slzenie		
Poruchy ucha a labyrintu			Tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Nodálna arytmia	Zastavenie srdca
Poruchy ciev		sčervenanie, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			laryngospazmus, dyspnoe, nádcha, kašeľ, apnoe, sťažené dýchanie	Zastavenie dýchania, pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Sucho v ústach, vracanie	Bolesť brucha, opuch jazyka, svrbenie v ústach, gingivitída, riedka stolica	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Svrbenie, vyrážky, urtikária	Opuch tváre	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Muskuloskeletálne stuhnutie	
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútne renálne zlyhanie**
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Reakcia v mieste vpichu v dôsledku extravazácie, bolesť v miest podania, malátnosť	Bolesť na hrudníku, pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		tachykardia		

Opis vybraných nežiaducich účinkov

*Vazovagálna reakcia

Počas podávania alebo ihneď po podaní ProHance bola hlásená vazovagálna reakcia, ktorá môže v zriedkavých prípadoch vyústiť do vazovagálnej synkopy. Vazovagálna reakcia býva často spojená s emocionálnym stresom alebo bolestivým/neprijemným stimulom (napr. vpich ihly pri vnútrožilovom podaní). Bežne prítomné sú symptómy ako nauzea, závraty a potenie. Vo vážnych prípadoch môže stav vyústiť do synkopy - pacienti majú bledú a spotenú kožu, poruchu vedomia a bradykardiu. Často pociťujú strach, nepokoj, slabosť a zvýšené slinenie.

Rozpoznanie tohto náhle vzniknutého stavu a diferenciálna diagnostika s hypersenzitívnou/anafylaktoidnou reakciou je nevyhnutná pre správnu terapiu vagálnej stimulácie.

**Akútne zlyhanie obličiek

Akútne zlyhanie obličiek bolo hlásené u pacientov s existujúcim vážnym renálnym poškodením.

Anafylaktická/anafylaktoidná reakcia:

Počas použitia gadoteridolu, rovnako ako počas použitia iných chelátov gadolína, boli hlásené anafylaktické (anafylaktoidné) hypersenzitívne reakcie. Tieto reakcie mali rôzny stupeň závažnosti, vrátane anafylaktického šoku a sMRI. Postihovali jeden alebo viac telesných systémov, hlavne respiračný, kardiovaskulárny a/alebo mukokutánny. Bežne prítomné symptómy boli - pocit zovretia a škriabania v hrdle, dyspnoe, hrudný diskomfort, návaly tepla, dysfagia, pocit pálenia, opuch hltanu alebo hrtanu a nízky tlak krvi.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil ProHance je u detí a dospelých podobný.

Po podaní ProHance sa hlásili ojedinelé prípady nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF), väčšina z nich bola u pacientov, ktorým boli súbežne podané iné kontrastné látky obsahujúce gadolínium (pozri časť 4.4).

Pacientov, u ktorých sa vyskytli iné nežiaduce účinky, ako sú popísané v tejto informácii, je potrebné požiadať, aby to oznámili svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9. Predávkovanie

Doposiaľ nebol zaznamenaný ani jediný prípad predávkovania. Vzhľadom na to, nie je možné identifikovať príznaky a symptómy predávkovania. V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne symptómy spojené s vyššími dávkami, až do 0,3 mmol/kg.

V prípade predávkovania je potrebné pacienta monitorovať a liečiť symptomaticky.

ProHance možno odstrániť hemodialýzou. Neexistujú však dôkazy, že hemodialýza je vhodná na prevenciu nefrogénnej systémovej fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jódované RTG-kontrastné látky, hepatotropné RTG-kontrastné látky rozpustné vo vode

ATC skupina: V08CA04

Gadoteridol je neiónová paramagnetická kontrastná látka na zvýšenie kontrastu obrazu pri vyšetrení magnetickou rezonančnou tomografiou. Po umiestnení do magnetického poľa gadoteridol znižuje T1 relaxačné časy v cieľových tkanivách. Pri odporúčanej dávke má tento efekt najväčšiu citlivosť v T1-vážených skenovacích sekvenciách.

Porušenie hematoencefalickej bariéry alebo abnormálna vaskularita umožňuje akumuláciu gadoteridolu v léziách, ako sú nádory, abscesy a subakútne infarkty.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika intravenózne podaného prípravku zodpovedá u zdravých jedincov otvorenému dvojkompartmentovému modelu, s priemerným polčasom distribúcie $0,20 \pm 0,04$ hodín a eliminácie $1,57 \pm 0,08$ hodín.

Gadoteridol sa vylučuje hlavne renálnou cestou, $94,4 \pm 4,8$ % (priemer a štandardná odchýlka) podaného gadoteridolu sa vylúči do 24 hodín. Gadoteridol sa nemetabolizuje detekovateľným spôsobom *in vivo*.

Renálne a plazmatické hodnoty klírensu gadoteridolu ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg a $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg), sú prakticky identické, čo poukazuje na skutočnosť, že eliminačné kinetiky neovplyvňuje renálna pasáž a produkt sa vylučuje hlavne obličkami. Distribučný objem (204 ± 58 ml/kg) zodpovedá obsahu extracelulárnej vody a klírens napovedá, že substancie prechádzajú glomerulárnou filtráciou. Väzba na plazmatické proteíny sa u potkanov nedokázala.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita

Štúdie jednorazovej dávky u myši a potkanov ukázali, že maximálna neletálna dávka bola 7 mmol/kg, respektíve 10 mmol/kg (viac ako 20, resp. 30 násobok maximálnej klinickej dávky).

U potkanov a psov bola v štúdiách trvajúcich 28 dní, pri ktorých boli dávky väčšie ako 0,3 mmol/kg a 1 mmol/kg v tomto poradí, zaznamenaná zmena tvorby vakuol v kortikálnom epiteli obličiek. Zmeny boli reverzibilné po ukončení liečby.

Mutagenita

V sériách *in vivo* a *in vitro* štúdií sa nezistil žiaden mutagénny potenciál lieku ProHance. Neboli preukázané žiadne genetické, chromozomálne poškodenia ani poškodenie DNA a to aj za prítomnosti metabolickej aktivácie.

Karcinogenita

Vzhľadom k tomu, že ProHance je určený k jednorazovému podaniu a nemá akýkoľvek mutagénny potenciál, neboli vykonané žiadne štúdie karcinogenity.

Reprodukcia

Po podaní ProHance nebol preukázaný žiaden vplyv na reprodukčné funkcie.

Teratogenita

ProHance nespôsobuje žiadne nežiaduce účinky na vývoj embrya alebo plodu u králika, a to v denných dávkach minimálne 60 krát a u potkanov najmenej 100 krát väčších ako odporúčaná dávka pre človeka, ktorá je 0,1 mmol/kg.

Po intraarteriálnom podaní nebol preukázaný potenciál vzniku podráždenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

calteridol vápenatý (calteridolum calcicum), trometamol (tromethamolum), kyselina chlorovodíková (1 N acidum hydrochloricum) a/alebo hydroxid sodný (1 N natrii hydroxidum) (na úpravu pH), voda na injekcie (aqua ad iniectabilia).

6.2. Inkompatibility

ProHance sa nesmie miešať so žiadnymi liekmi a ďalšími látkami.

6.3. Čas použiteľnosti

36 mesiacov

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote 15-30° C, chráňte pred svetlom a mrazom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky uzatvorené sivou gumenou zátkou a hliníkovým obrubovým uzáverom.

Obsah: 5, 10, 15 a 20 ml

Naplnené injekčné striekačky s gumenou zátkou a polypropylénovým plunžerom.

Obsah 10, 15 a 17 ml

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek treba pred podaním vizuálne skontrolovať. Používajte len číre roztoky, ampulky a jednorazové injekčné striekačky obsahujúce sfarbený/zakalený roztok alebo roztok s obsahom častíc sa musia vyradiť.

V prípade vyzrážania substancie vplyvom nižšej teploty treba liek ponechať minimálne hodinu pri izbovej teplote, kým nevznikne opäť číry bezfarebný až slabo žltkastý roztok.

Jednorazové injekčné striekačky so zamrznutým roztokom treba vyradiť.

Fľašky s prepichovacou zátkou sú určené na jednorazové použitie. Kontrastný roztok, ktorý nebol spotrebovaný v priebehu jedného vyšetrovacieho cyklu, sa musí zničiť.

Pre používanie plnených striekačiek platia nasledovné pokyny:

Plnená injekčná striekačka sa musí vybrať z obalu a pripraviť na použitie bezprostredne pred vyšetrením.

Na použitie 100 fľašiek platia okrem toho nasledovné informácie:

Kontrastná látka sa musí aplikovať iba za použitia injektomatu. Hadice, ktoré vedú od injektomatu k pacientovi (pacientove hadice) sa musia vymeniť pred každým vyšetrením. Akýkoľvek zvyšok kontrastnej látky, ktorá zostane vo fľaške sa musí na konci vyšetrovacieho dňa znehodnotiť spolu so spojovacími hadicami a všetkými zložkami injektorového systému určeného na jedno použitie. Dodržiavať sa musia všetky ďalšie návody, ktoré špecifikoval výrobca zariadenia.

Na záznam z vyšetrenia pacienta sa má nalepiť odlepovací označovací štítok z injekčných liekoviek/injekčných striekačiek, aby bolo možné presne zaznamenať, ktorá kontrastná látka obsahujúca gadolínium sa použila. Má sa zaznamenať aj použitá dávka. V prípade vedenia elektronickej dokumentácie pacienta, musí byť do záznamu zaznačený názov lieku, číslo šarže a použitá dávka lieku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Strasse 116
78467 Konstanz
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

48/0226/00-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE /DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. 06. 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25.08.2005

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

03/2022