POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ProHance 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 279,3 mg gadoteridola (kar je enako 0,5 mmol/ml gadoteridola).
Pomožna snov z znanim učinkom: to kontrastno sredstvo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (IV)
Bistra, brezbarvna do bledo rumena tekočina, brez vidnih delcev.
pH raztopine je med 6,5 in 8,0 in njena osmolalnost je 630 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za diagnostične namene.

Kontrastno sredstvo ProHance se pri odraslih in otrocih vseh starosti uporablja za:
- magnetnoresonančno slikanje (MRS) s kontrastnim sredstvom lobanje, hrbtenice in medularnih območij

Kontrastno sredstvo ProHance se lahko uporablja tudi za magnetnoresonančno slikanje patoloških sprememb v celotnem telesu.
Omogoča prikaz anatomskih struktur ali nenormalnih lezij in pomaga pri razlikovanju med zdravim in bolezensko spremenjenim tkivom.

Kontrastno sredstvo ProHance se sme uporabljati le, ko so diagnostični podatki ključni in jih ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Uporabiti je treba najmanjši odmerek, ki zagotavlja zadostno povečanje kontrasta za diagnostične namene. Odmerek se izračuna na podlagi telesne mase bolnika in ne sme preseči priporočenega odmerka na kilogram telesne mase, kar je podrobneje opisano v tem poglavju.

Priporočeni odmerek za odrasle in otroke je 0,1 mmol/kg od 0,5 mmol/ml raztopine (0,2 ml/kg).

V nekaterih izjemnih primerih, kot so potrditev edinstvenosti metastaze ali odkritja leptomeningealnih tumorjev, lahko dodamo še eno injiciranje 0,2 mmol/kg.

Posebne skupine bolnikov:

Okvarjeno delovanje ledvic
Kontrastno sredstvo ProHance se lahko uporablja pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) in pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceni tveganja in koristi, če je diagnostična informacija ključnega pomena ter je ni možno pridobiti z MRS

brez uporabe kontrastnega sredstva (glejte poglavje 4.4). Če se uporabi kontrastnega sredstva ProHance ni mogoče izogniti, odmerek ne sme preseči 0,1 mmol/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi se odmerjanja kontrastnega sredstva ProHance ne sme ponavljati, razen če je presledek med odmerkoma vsaj 7 dni.

Novorojenčki do starosti 4 tednov in dojenčki do enega leta starosti
Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri novorojenčkih do 4. tedna starosti in pri dojenčkih do 1. leta starosti, se lahko kontrastno sredstvo ProHance pri teh bolnikih uporablja le po skrbni presoji, v odmerku, ki ni večji od 0,1 mmol/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Zaradi pomanjkanja podatkov o večkratni uporabi, se odmerjanja kontrastnega sredstva ProHance ne sme ponavljati, razen če je presledek med odmerkoma vsaj 7 dni.
MRS celega telesa otroka, starega manj kot 6 mesecev, ni priporočljivo.

Starostniki (stari 65 let ali več)
Prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri starostnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe
Kontrastno sredstvo ProHance se uporablja intravensko.

- Da bi zagotovili injiciranje predpisanega odmerka, mora injiciranju slediti bolus 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 g/l.
- Slikanje je treba opraviti v roku ene ure po injiciranju.

Navodila za ročno uporabo z enkratnim odmerkom
Raztopino je treba potegniti skozi zamašek s sterilno brizgo in iglo za enkratno uporabo. Odmerite potrebno količino za preiskavo in jo takoj aplicirajte. Morebitne ostanke neuporabljenega kontrastnega sredstva je treba po preiskavi zavreči.

Navodila za uporabo pri več bolnikih iz vial s 50 ml ali več.
Kontrastno sredstvo mora biti aplicirano z uporabo avtomatskega injektorja, odobrenega za večkratno uporabo.
Zamašek viale je dovoljeno prebosti samo enkrat.
Povezava med injektorjem in bolnikom (bolnikova cevka) mora biti zamenjana po vsakem bolniku.
Povezovalna cev in vse potrošne komponente injekcijskega sistema je treba zamenjati v skladu z navodili proizvajalca sistema.
Upoštevati je treba navodila proizvajalca pripomočka.
24 ur po prvem odprtju je treba vso neporabljeno kontrastno sredstvo iz viale zavreči.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo ProHance je namenjeno samo intravenski uporabi.

Prepričajte se, da je injekcija strogo intravenska, v primeru ekstravazacije lahko pride do lokalnih preobčutljivostnih reakcij, ki zahtevajo običajno lokalno oskrbo.

Ne uporabljajte intratekalno.

Ne glede na injiciran odmerek, obstaja tveganje za preobčutljivostno reakcijo.

Opozorila
Vsa kontrastna sredstva za MRS lahko povzročijo manjše ali večje preobčutljivostne reakcije, katere so lahko življenjsko nevarne. Lahko nastopijo takoj (manj kot 60 minut) ali z razmikom (do 7 dni).

Anafilaktične reakcije se pojavijo takoj in lahko povzročijo smrt. So neodvisne od odmerka, lahko se pojavijo ob prvem dajanju kontrastnega sredstva in so pogosto nepredvidljive.

Zaradi nevarnosti pojava anafilaktične reakcije, je treba imeti takojšen dostop do urgentne opreme (vključno z reanimacijskim vozičkom).
V primeru pojava reakcije, je potrebno bolnikom opraviti takojšen imunološki pregled in po preteku vsaj 4. tednov specializiran alergijski pregled.

Bolniki, kateri so že imeli reakcijo pri prejemanjem kontrastnega sredstva za MRS, ki vsebuje gadolinij, ali imajo zgodovino alergij oziroma reakcij na zdravila ali imajo preobčutljivostne težave, se štejejo za rizične bolnike, saj obstaja večje tveganje ponovne reakcije po prejemu istega ali morda celo drugega kontrastnega sredstva.

Prijave o anafilaktičnih šokih pri uporabi kontrastnega sredstva ProHance so zelo redke.

Previdnostni ukrepi

Preobčutljivost na MRS kontrastna sredstva

Pred preiskavo:
- ugotoviti tveganja pri osebah z natančnim razgovorom o anamnezi.

V primeru bolnikov z najvišjim tveganjem za preobčutljivostno reakcijo (znana intoleranca za kontrastno sredstva) je bila predlagana uporaba kortikosteroidov in H1 antihistaminikov kot preventivna terapija. Vendar ta zdravila bolniku ne zagotovijo popolno zaščito pred pojavom hudega ali smrtnega anafilaktičnega šoka.

Med preiskavo morate upoštevati naslednje ukrepe:
- zdravniški nadzor
- vedno pripravljena intravenska pot

Po preiskavi:
- po dajanju kontrastnega sredstva moramo bolnika opazovati najmanj 30 minut, ker večina resnih neželenih učinkov nastopi v tem času.
- bolnika morate opozoriti na možnosti zapoznelih reakcij (v 7-ih dneh) (glejte poglavje 4.8)

Okvarjeno delovanje ledvic

Pred uporabo kontrastnega sredstva ProHance je, pri ogroženih bolnikih in starostnikih priporočljivo preveriti delovanje ledvic z laboratorijskimi preiskavami.

Pri bolnikih z akutno ali hudo kronično okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina ali GFR <30 ml/min/1,73 m^2) so poročali o nefrogeni sistemski fibrozi (NSF), povezani z uporabo nekaterih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij. Bolniki, ki imajo presajena jetra, so še posebej izpostavljeni tveganju, saj je pojavnost akutne ledvične odpovedi v tej skupini visoka. Ker obstaja možnost pojava NSF zaradi kontrastnega sredstva ProHance, se ga lahko uporablja pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter le po skrbni oceniti koristi in tveganja in če je diagnostična informacija ključna ter je ni možno pridobiti z magnetnoresonančnim slikanjem (MRS) brez uporabe kontrastnega sredstva.

Hemodializa, neposredno po dajanju kontrastnega sredstva ProHance, je morda koristna za odstranjevanje kontrastnega sredstva ProHance iz telesa. Ni dokazov, ki bi podprli uporabo hemodialize za preprečevanje ali zdravljenje NSF pri bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo.

Novorojenčki in dojenčki

Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri novorojenčkih do 4. tedna starosti in dojenčkih do 1. leta starosti se lahko kontrastno sredstvo ProHance pri teh bolnikih uporablja le po skrbni presoji.

Starostniki

Ker je lahko pri starostnikih ledvični očistek gadoteridola zmanjšan, je še posebej pomembno, da se pri bolnikih, starejših od 65 let, preveri delovanje ledvic.

Bolezni centralnega živčnega sistema

Pri bolnikih, ki trpijo zaradi epilepsije ali možganskih lezij, se lahko poveča verjetnost napadov med pregledom. Ko pregledujete te bolnike, morate zato izvesti previdnostne ukrepe (npr. spremljanje bolnika), na voljo pa morajo biti tudi oprema in zdravila, potrebna za hitro zdravljenje v primeru morebitnega napada.

Gadoteridol se ne sme uporabljati intratekalno. Pri intratekalni uporabi so poročali o resnih, življenjsko ogrožajočih in smrtnih primerih, predvsem pri bolnikih z nevrološkimi reakcijami (npr. koma, encefalopatija, epileptični napadi).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To kontrastno sredstvo vsebuje natrij. To kontrastno sredstvo vsebuje manj kot 1mmol (23 mg) natrija na injekcijo, kar v bistvu pomeni “brez natrija”.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinacije, ki jih je treba upoštevati
Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, vazoaktivne snovi, zaviralci angiotenzinske konverzije, antagonisti angiotenzinskih receptorjev:
Ta kontrastna sredstva povzročajo padec učinkovitosti mehanizmov kardiovaskularnega nadomestila za motnje krvnega tlaka: pred injiciranjem kompleksa gadolinija, je potrebno obvestiti zdravnika in na voljo morajo biti sredstva za oživljanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Podatkov o uporabi kontrastnih sredstev na osnovi gadolinija, vključno z gadoteridolom, pri nosečnicah je malo. Gadolinij lahko prehaja skozi placento. Ni znano, ali je izpostavljenost gadoliniju povezana z neželenimi učinki pri plodu. Študije na živalih niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Kontrastnega sredstva ProHance se ne sme uporabljati med nosečnostjo; med nosečnostjo se lahko opravi samo nujne preiskave, če verjetna korist očitno odtehta tveganje za mater in zarodek.

Dojenje
Kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij, se izločajo v materino mleko v zelo majhnih količinah (glejte poglavje 5.3). V kliničnih odmerkih se ne predvideva učinkov na dojenčka zaradi majhne količine, ki se izloči v mleku ter nizke absorpcije prebavil. Mati ki doji in zdravnik se odločita o nadaljevanju ali prekinitvi dojenja za 24 ur po uporabi kontrastnega sredstva ProHance.

Plodnost
V izvedeni študiji o plodnosti (glejte poglavje 5.3) ni bilo zaznanih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Kontrastno sredstvo ProHance nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih študijah izvedenih na 2827 bolnikih se je pri 6,3% bolnikih pojavil neželeni učinek, ki je bil vezan na uporabo kontrastnega sredstva ProHance.

Neželeni učinki, povezani z uporabo kontrastnega sredstva ProHance, so na splošno blagi do zmerno intenzivni in prehodni.

Od začetka trženja, so kot najpogostejši neželeni učinek pri bolnikih, ki so prejeli kontrastno sredstvo ProHance, opazili slabost.

Najpogosteje opažene preobčutljivostne reakcije se kožne reakcije, ki so lahko lokalne, razširjene ali generalizirane. Te reakcije se običajno pojavijo takoj (med injiciranjem ali v eni uri po začetku injiciranja) ali včasih pozneje (eno uro do nekaj dni po injiciranju).

Takojšnje kožne reakcije lahko vključujejo enega ali več vrst kožnih, dihalnih in/ali kardiovaskularnih učinkov, s sočasnim ali zaporednim pojavom. Vsak od njih je lahko prvi znak stanja šoka, ki zelo redko vodi do smrti.

Po uporabi kontrastnega sredstva ProHance so poročali o posameznih primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) pri bolnikih, ki so sočasno prejeli druga kontrastna sredstva, ki vsebujejo gadolinij (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti, po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do <1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000), zelo redki (<1/10.000), neznani (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Neželeni učinki kontrastnega sredstva**
	Pogostost
Bolezni imunskega sistema	redki: anafilaktična reakcija*
Psihiatrične motnje	redki: anksioznost
Bolezni živčevja	občasni: glavobol, občutek vrtoglavice, parestezija, disgevzija, redki: konvulzija, nenormalna koordinacija, duševne motnje pogostost ni znana: koma, vazovagalna reakcija**, izguba zavesti
Očesne bolezni	občasni: povečano izločanje solz
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki: tinitus
Srčne bolezni	občasni: povečan srčni ritem redki : atrioventrikularna aritmija pogostost ni znana : srčni zastoj (infarkt)
Žilne bolezni	občasni: hipotenzija,vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	redki: laringospazem, dispneja, kašelj, rinitis, apneja, stridor pogostost ni znana: dihalni zastoj, pljučni edem
Bolezni prebavil	pogosti: slabost občasni: bruhanje, suha usta redki: driska, abdominalna bolečina, edem jezika, ustni pruritus, gingivitis
Bolezni kože in podkožja	občasni: pruritis, koprivnica, izpuščaji redki : edem obraza pogostost ni znana: nefrogena sistemska fibroza, angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	redki: mišična togost
Bolezni sečil	pogostost ni znana: akutna ledvična odpoved***

Organski sistem	Neželeni učinki kontrastnega sredstva
	Pogostost
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni: bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injeciranja (vključno zaradi ekstravazacije), astenija redki: povišana telesna temperatura, torakalna bolečina

*Anafilaktične reakcije
Kot pri drugih gadolinijevih kelatih, so poročali o anafilaktičnih/preobčutljivostnih reakcijah na kontrastno sredstvo ProHance. Prijavljene reakcije so imele različne stopnje resnosti, vključno z anafilaktičnim šokom in smrtjo. Vključujejo enega ali več organskih sistemov, predvsem dihalni, kardiovaskularni in/ali mukokutani. Pogosti prijavljeni simptomi so tesnost v grlu, vnetje grla, dispneja, neugodni občutek v prsih, občutek vročine, disfagija, pekoč občutek, edem grla ali žrela in nizek pritisk.

** Vazovagalne reakcije
Poročali so, da lahko, pri odmerjanju kontrastnega sredstva ProHance ali takoj za tem, nastanejo vazovagalne reakcije, katere se v redkih primerih razvijejo v vazovagalne sinkope. Stanje je pogosto vezano na negativni čustveni odziv oziroma boleči ali neprijeten občutek (npr. prebod igle za postavitev I.V). Simptomi, ki se običajno pojavljajo vključujejo slabost, vrtoglavico ter znojenje.
V hudih primerih, kjer lahko pride do sinkope, so bolniki bledi, znojeni z motnjami zavesti in bradikardijo. Poleg tega lahko imajo občutek strahu, nemira, šibkosti in prekomerno slinjenje. Primerna identifikacija tega stanja je kritičnega pomena za razločitev pri diagnozi preobčutljivostne reakcije ter določanju primernih terapevtskih ukrepov za zaustavitev vagalnega draženja.

*** Akutna ledvična odpoved
Pri bolnikih s hudo okvaro pri delovanjem ledvic obstajajo poročila o akutni ledvični odpovedi.

Pediatrična Populacija
Pogostost, narava in resnost neželenih učinkov pri otrocih je primerljiva z tistimi opaženimi pri odraslih. Podatki so rezultat edine pediatrične študije, ki je vključevala 103 otroke stare med 6 mesecev in 20 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanja razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni sektor za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 5000
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju niso poročali.

Če bolnik prejme zelo velik odmerek kontrastnega sredstva, morate nadomestiti izgubo vode in elektrolitov z ustrezno hidracijo. Najmanj tri dni morate spremljati delovanje ledvic.

Kontrastno sredstvo ProHance se lahko odstrani iz telesa s hemodializo. Vendar ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NFS).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kontrasti za jedrsko magnetno resonanco
ATC koda: V08CA04.

Gadoteridol je paramagnetno, neionsko kontrastno sredstvo, ki se uporablja za magnetnoresonančno slikanje.

Kadar se gadoteridol postavi v magnetno polje, bistveno zmanjša longitudinalni čas relaksacije ciljnih območij. V priporočenih odmerkih, je ta vpliv še posebej učinkovit na relaksacijski čas T1-obteženih sekvenc.

- osmolalnost: 630 mOsm/kg
- viskoznost pri 20°C: 2 mPa-S

Osrednji živčni sistem
Kontrastno sredstvo ProHance je bilo ocenjeno v treh kliničnih študijah na skupaj 562 odraslih (298 moških, 264 žensk), starih od 18 do 87 let, pri katerih je bila indikacija za MR intrakranialna ali spinalna patologija. Vsi bolniki so prejeli enkratni intravenski odmerek 0,1 mmol/kg kontrastnega sredstva ProHance. Ojačan kontrast je bil ugotovljen v vseh študijah pri najmanj 70 odstotkih bolnikov s patologijo možganov in pri najmanj 57 odstotkih bolnikov s spinalno patologijo. Dodatne informacije zahvaljujoč vbrizgavanju kontrastnega sredstva tako v primeru možganskih kot spinalnih tumorjev so bile pridobljene pri 43 do 76 odstotkih bolnikov. Diagnoze so se s tistih pred prejemom kontrastnega sredstva do tistih po prejemu kontrastnega sredstva spremenile v 54 do 84 odstotkih primerov možganske bolezni in v 33 do 76 odstotkih primerov spinalne patologije.
Namen ene izmed študij je bil oceniti učinkovitost visokega odmerka (0,3 mmol/kg kot kumulativni odmerek z dvema injekcijama, in sicer 0,1 mmol/kg + 0,2 mmol/kg) kontrastnega sredstva ProHance pri MR možganskih metastaz pri 67 bolnikih. Tako zakriti kot nezakriti odčitki MR-slik so potrdili bistveno večje število metastatskih lezij, zaznanih pri odmerku 0,3 mmol/kg, v primerjavi z odmerkom 0,1 mmol/kg. Pri odmerku 0,3 mmol/kg so bile pridobljene dodatne diagnostične informacije o številu lezij, izboljšani vizualizaciji lezij in boljši opredelitvi meja lezij v 64 do 78 odstotkih primerov, odvisno od oseb, ki so slike odčitale.
Kontrastno sredstvo ProHance je bilo ocenjeno tudi v kliničnem preskušanju pri 103 otrocih (54 dečkov in 49 deklic), starih od 2 do 20 let, z indikacijo za MR možganov ali hrbtenice. Kontrastno sredstvo ProHance so prejeli v enkratnem odmerku 0,1 mmol/kg. Boljši MR je bil opažen pri približno 60 odstotkih posnetkov in dodatne diagnostične informacije so bile pridobljene v 30 do 95 odstotkih posnetkov.

Glava in vrat
Kontrastno sredstvo ProHance je bilo ocenjeno na podlagi odmerka 0,10 mmol/kg v dveh slepih preizkušanjih na skupaj 133 odraslih (74 moških, 59 žensk), starih od 19 do 76 let, pri katerih je bila indikacija za MR ekstrakranialna ali ekstraspinalna bolezen glave in vratu. Pri približno 75 do 82 odstotkih posnetkov je bilo opaziti ojačen kontrast. V 45 do 48 odstotkih posnetkov je vbrizgano kontrastno sredstvo priskrbelo dodatne diagnostične informacije.

Patologija mišično-skeletnega sistema in mehkega tkiva
Študija je bila izvedena na 174 bolnikih (107 moških, 66 žensk, 1 manjkajoči) s starostnim razponom od 11 do 83 let, pri katerih obstaja sum na patologijo mišično-skeletnega sistema ali mehkega tkiva (primarni ali sekundarni tumorji in neakutne vnetne bolezni). Za analizo učinkovitosti slikanja je 137 bolnikov prejelo 0,10 mmol/kg in 56 bolnikov 0,30 mmol/kg (večinoma je šlo za primarne ali sekundarne tumorje, revmatoidni artritis in neakutna vnetna obolenja). Rezultati kažejo, da statično in dinamično slikanje pri odmerkih 0,10 ali 0,30 mmol/kg zagotavlja dodatne diagnostične informacije

pri pomembnem številu bolnikov v primerjavi s slikami pred prejetim odmerkom, in sicer med 16 in 82 odstotki za statično slikanje ter med 11 in 95 odstotki za dinamično slikanje (vse osebe, ki so slike odčitale).

Jetra
Kontrastno sredstvo ProHance je bilo ovrednoteno v eni študiji, v kateri je sodeloval 201 odrasli bolnik (102 moška in 91 žensk) v starosti med 18 in 91 let z veliko verjetnostjo fokalne jetrne patologije. Slepo ocenjevanje je pokazalo, da so na posnetkih po prejetem odmerku vidne dodatne diagnostične informacije v 31 do 68 odstotkih primerov v primerjavi s slikami pred prejetim odmerkom. Diagnoze so se spremenile po vbrizganem kontrastnem sredstvu v 35 do 78 odstotkih primerov.

Dojke
Kontrastno sredstvo ProHance je bilo preizkušeno v dveh kliničnih študijah pri 327 bolnicah, starih med 20 in 79 let, ter s sumom na patologijo dojke. Slepo ocenjevanje posnetkov po prejetem odmerku 0,10 mmol/kg (111 bolnic), 0,20 mmol/kg (109 bolnic) in 0,30 mmol/kg (107 bolnic) je pokazalo, da je kontrastno sredstvo ProHance pri vseh odmerkih pripomoglo k ojačanju kontrasta patologij dojk v 70 do 92 odstotkih primerov in zagotovilo dodatne informacije, pridobljene v 57 do 100 odstotkih primerov bolnic (pri vseh slepih ocenah v dveh študijah).

5.2 Farmakokintične lastnosti

Modeliranje farmakokinetike pri človeku je bilo dobro opisano po bieksponentnem modelu razpadanja. Ion gadoteridola se hitro odstrani iz plazme in se izloči z urinom.
Farmakokinetična analiza je bila opravljena na podlagi podatkov o koncentraciji zdravila, ki pride v sistem v določenem času, in sicer pri 79 preiskovancih (51 odraslih prostovoljcev, vključno s 24 bolniki z okvaro delovanja ledvic in 28 pediatričnimi bolniki), starih od 5 do 73 let, po intravenskem prejemu gadoteridola. Kinetiko gadolinija izpod 2 leti starosti bi lahko opisali z dvokomponentnim modelom s standardnimi alometričnimi koeficienti in kovariantnim učinkom kreatininskega očistka (posledično vpliv na glomerulsko filtracijsko hitrost) na očistek gadolinija. Vrednosti farmakokinetičnih parametrov (nanašajoč na telesno težo odrasle osebe) so bile skladne z domnevno fiziologijo in so predpostavke za distribucijo in eliminacijo kontrastnega sredstva ProHance.

Porazdelitev
Absolutni volumen distribucije (L) je bil pri mlajših osebah nižji, vendar se je ta učinek v veliki meri izravnal z normaliziranjem volumna na kilogram telesne teže. Za razliko od normaliziranega očistka se normaliziran volumen distribucije s starostjo ni bistveno spremenil, pri čemer so bile vrednosti pri pediatrični populaciji v okviru 15 odstotkov vrednosti odraslih brez ledvične okvare. Združeni podatki o vrednostih volumna distribucije plazme pri odraslih brez ledvične okvare so bili 205 ±25 ml/kg. (Alfa) razpolovni čas distribucije pri odraslih brez ledvične okvare je bil 0,235 ±0,119 h. Pri mlajših bolnikih je bil razpolovni čas distribucije krajši, pri čemer je ta pri starostih od 2 do 6 let in od 6 do 12 let znašal 60 oziroma 78 odstotkov vrednosti, zabeleženih pri odraslih brez ledvične okvare. (Beta) razpolovni čas eliminacije pri odraslih brez ledvične okvare je bil 2,00 ±0,437 h. Pri mlajših bolnikih je bil razpolovni čas eliminacije krajši, pri čemer je ta pri starostih od 2 do 6 let in od 6 do 12 let znašal 66 odstotkov vrednosti, zabeleženih pri odraslih.

Izločanje
Vrednosti plazemskega očistka pri odraslih brez ledvične okvare so bile 1,38 ±0,03 ml/min/kg. Pri mlajših bolnikih so bile ugotovljene višje normalizirane vrednosti očistka, pri čemer so te pri starostih od 2 do 6 let in od 6 do 12 let znašale 169 oziroma 166 odstotkov vrednosti, zabeleženih pri odraslih brez ledvične okvare. Za oceno posledic uporabe odmerka mmol na kilogram pri mlajših otrocih in novorojenčkih je bil uporabljen simulacijski pristop. Pri mlajših starostnih skupinah je obstajala težnja

po nižjih koncentracijah od povprečnih vrednosti za odrasle. Za alfa razpolovne čase je bilo ugotovljeno, da se postopoma zmanjšujejo s starostjo, medtem ko so bili beta razpolovni časi najnižji pri osebah, starih okrog 2 leti. Najnižji alfa razpolovni čas je bil 25,5 odstotka (moški) in 26,1 odstotka (ženska) vrednosti odraslih brez ledvične okvare, in sicer pri osebah, starih od 0 do 1 mesec. Najnižji beta razpolovni čas (izločanje) je bil 78,0 in 78,5 odstotka vrednosti odraslih brez ledvične okvare, in sicer pri osebah, starih od 12 do 24 mesecev. Pri odmerjanju kontrastnega sredstva ProHance na podlagi teže pri pediatričnih preiskovancih, mlajših od 2 let, so vrednosti AUC in C_{max} podobne ali nižje kot pri odraslih in otrocih, starejših od 2 let, kar potrjuje, da pri tej pediatrični populaciji prilagajanje odmerka ni potrebno.
Povprečno kumulativno izločanje z urinom je bilo manjše pri osebah z ledvično okvaro in je znašalo 85,8 ±13,4 odstotka injiciranega odmerka 7 dni po prejetju odmerka v primerjavi z osebami brez ledvične okvare (94,4 ± 4,8 odstotka injiciranega odmerka v 24 urah).
Med hemodializo je bila stopnja očistka gadoteridola primerljiva s stopnjo očistka kreatinina in dušika sečnine v krvi. Približno 72 odstotkov injiciranega odmerka se je po prvi dializi očistilo iz krvi, 91 odstotkov po drugi in 98 odstotkov po tretji dializi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost
Študije enkratnega odmerka na miših in podganah so pokazale, da je največji nesmrtonosni odmerek znašal 7 mmol/kg in 10 mmol/kg (oziroma več kot 20- in 30-kratni največji klinični odmerek).
V 28-dnevnih študijah odmerkov, večjih od 0,3 mmol/kg oz. 1 mmol/kg, so pri podganah in psih opazili nekatere vakuolizacijske spremembe v kortikalnem ledvičnem epiteliju, reverzibilne po prenehanju zdravljenja.

Mutageneza
Kontrastno sredstvo ProHance ni pokazalo nobenih mutagenih učinkov v vrsti *in vitro* in *in vivo* preizkušanj.

Kancerogenost
Ker je kontrastno sredstvo ProHance namenjeno za dovajanje v obliki enkratnega odmerka in nima potenciala genotoksičnega učinka, niso opravili študij preizkušanja rakotvornosti.

Plodnost
Zdravilo ProHance je bilo ocenjeno na študiji o plodnosti, na Spague Dawley podganah. Najvišji dnevni odmerek vbrizgan v podgane je bil 6 mmol/kg. Po uporabi kontrastnega sredstva ProHance ni bil dokazan učinek na plodnost.

Teratogenost
Kontrastno sredstvo ProHance ni imelo neugodnih učinkov na razvoj zarodka ali ploda pri najmanj 60-kratnih dnevnih odmerkih pri kuncih in najmanj 100-kratnih dnevnih odmerkih pri podganah, v primerjavi z dnevnim odmerkom 0,1 mmol/kg pri človeku.
Dokazano ni bilo nobenega potenciala za povzročanje draženja po intraarterialni uporabi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

kalcijev kalteridol
trometamol
klorovodikova kislina ali natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomankanja študij kompatibilnosti se kontrastnega sredstva ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabe

3 leta

Med uporabo: fizikalno-kemijska stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri 25 °C za pakiranja s 50 ml in 100 ml. Z mikrobiološkega vidika so rok uporabnosti in pogoji shranjevanja izključno odgovornost uporabnika in ne smejo trajati dlje od 24 ur pri 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C in zaščiteno pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala s 5 ml, 10 ml, 15 ml in 20 ml (steklo razreda I s sivim butilnim zamaškom in aluminijasto zaporko). Škatla vsebuje 1 vialo (enkratni odmerek).

Viale s 50 ml in 100 ml (steklo razreda I s sivim butilnim zamaškom in aluminijasto zaporko). Škatla vsebuje 1 vialo (večodmerna).

Viala s 15 ml, 20 ml in 50 ml (steklo razreda I s sivim butilnim zamaškom in aluminijasto zaporko s setom za injiciranje (brizge za avtomatski injektor, podaljšek, ost in kateter 20 G). Škatla vsebuje 1 vialo s setom za injiciranje.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s kontrastnim sredstvom

Nalepko za sledljivost na viali prilepite na bolnikovo kartoteko, da je uporabljeno kontrastno sredstvo z gadolinijem natančno zabeleženo. Zabeležiti je treba tudi uporabljen odmerek. Če uporabljate elektronske zdravstvene kartone, morate v elekronski zdravstveni karton bolnika vnesti ime kontrastnega sredstva, serijsko številko in odmerek.

Navodila za uporabo pri več bolnikih iz vial s 50 ml ali več.
Kontrastno sredstvo mora biti aplicirano z avtomatskim injektorjem, odobrenim za večkratno uporabo.
Zamašek viale je dovoljeno prebosti samo enkrat.
Povezava med injektorjem in bolnikom (bolnikova cevka) mora biti zamenjana po vsakem bolniku.
Povezovalna cev in vse potrošne komponente injekcijskega sistema je treba zamenjati v skladu z navodili proizvajalca sistema.
Upoštevati je treba navodila proizvajalca pripomočka.
24 ur po prvem odprtju je treba vso neporabljeno kontrastno sredstvo iz viali zavreči.

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.
Porabljene viale je potrebno uničiti v skladu s standardnimi procedurami ki se nanašajo na kontrastna sredstva.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bracco Imaging S.p.A.
Via Egidio Folli 50
20134 Milan
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02643/001-006, 016-018

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 9. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 3. 2025