

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ProHance, 279,3 mg/ml (0,5 mmol/ml), roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera: 279,3 mg/ml gadoteridolu.

Dane fizyko-chemiczne:

Osmolalność (stężenie osmolowe) w temperaturze 37°C: 630 mOsm/kg wody

Lepkość w temperaturze 20°C: 2,0 cP

Lepkość w temperaturze 37°C: 1,3 cP

Ciężar właściwy w temperaturze 25°C: 1,140

Gęstość w temperaturze 25°C: 1,137 g/cm³

Współczynnik oktanol: woda: -3,68 ± 0,02

Osmolalność (stężenie osmolowe) produktu leczniczego ProHance jest 2,2 razy wyższe od osmolalności (stężenia osmolowego) osocza krwi (285 mOsm/kg wody). Produkt leczniczy ProHance w warunkach stosowania jest roztworem hipertonicznym.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny lub lekko żółty wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Produkt leczniczy ProHance stosowany jest w badaniach metodą rezonansu magnetycznego (ang. Magnetic Resonance Imaging, MRI) ośrodkowego układu nerwowego (mózgu i rdzenia kręgowego) oraz tkanek otaczających. Zastosowanie produktu leczniczego ProHance poprawia widoczność (w porównaniu do badania MRI bez zastosowania środka kontrastowego) zmian patologicznych z nieprawidłowym unaczynieniem lub w przypadku których podejrzewa się uszkodzenie bariery krew-mózg.

Produkt leczniczy ProHance wskazany jest także do badania metodą MRI całego ciała, w tym: głowy, szyi, wątroby, gruczołu piersiowego, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek miękkich, w celu poprawy widoczności zmian patologicznych w tkankach miękkich i narządach mięszzowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do badań należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Dawkowanie:

Dorośli:

Badania metodą MRI układu mięśniowo-szkieletowego: zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 0,2 ml/kg masy ciała (0,1 mmol/kg masy ciała).

Badania metodą MRI mózgu, rdzenia kręgowego, wątroby, gruczołu piersiowego i miednicy: od 0,2 ml/kg masy ciała do 0,6 ml/kg masy ciała (0,1 mmol/kg masy ciała do 0,3 mmol/kg masy ciała). W większości zastosowań standardowa dawka produktu leczniczego 0,2 ml/kg masy ciała (0,1 mmol/kg masy ciała) jest wystarczająca.

Dawka 0,6 ml/kg masy ciała (0,3 mmol/kg masy ciała) przeznaczona jest dla pacjentów, u których podejrzewa się obecność przerzutów do mózgu lub innych słabo kontrastujących się zmian patologicznych.

U pacjentów, u których istnieje prawdopodobieństwo słabego kontrastowania zmian patologicznych, w przypadku niejednoznacznych wyników badania lub ich braku, można po upływie 30 minut od podania pierwszej dawki, podać drugą dawkę produktu leczniczego wynoszącą 0,4 ml/kg masy ciała (0,2 mmol/kg masy ciała).

Dzieci (od 6. miesiąca życia)

Badania metodą MRI mózgu i kręgosłupa: zalecana dawka produktu leczniczego wynosi 0,2 ml/kg masy ciała (0,1 mmol/kg masy ciała).

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

ProHance należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez zastosowania efektu wzmocnienia pokontrastowego (patrz punkt 4.4). Jeśli użycie produktu leczniczego ProHance jest konieczne, dawka nie powinna być większa niż 0,1 mmol/kg masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących podań wielokrotnych produktu leczniczego ProHance nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Niemowlęta od 6. miesiąca do 1. roku życia i dzieci

Ze względu na nie w pełni rozwiniętą czynność nerek u niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy ProHance należy stosować u niemowląt od 6. miesiąca do 1. roku życia jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów, w dawce nie większej niż 0,1 mmol/kg masy ciała. Nie należy stosować więcej niż jednej dawki podczas obrazowania. Ze względu na brak danych dotyczących podań wielokrotnych, wstrzyknięć produktu leczniczego ProHance nie należy powtarzać, chyba że przerwy pomiędzy wstrzyknięciami wynoszą co najmniej 7 dni.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ProHance u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego podczas badań MRI całego ciała u dzieci poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i starsze)

Dostosowanie dawkowania nie jest uważane za konieczne. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy należy podawać jako szybki wlew dożylny lub bolus.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko wynaczynienia produktu leczniczego ProHance ważne jest sprawdzenie, czy prawidłowo wprowadzono igłę do wstrzykiwań dożylnych lub kaniulę do żyły.

Po wstrzyknięciu produktu leczniczego należy przepłukać pozostającą w naczyniu kaniulę lub igłę podając dożylnie 5 ml roztworu soli fizjologicznej, co zapewni wstrzyknięcie całej obliczonej dawki

środka kontrastowego. Badanie należy zakończyć w ciągu godziny od podania produktu leczniczego ProHance.

Dodatkowa dawka

Zastosowanie dodatkowej dawki podczas tego samego badania analizowano jedynie w procedurze diagnostycznej ośrodkowego układu nerwowego u dorosłych. Jeśli lekarz uzna, że wymagane jest powtórzenie dawki, drugą dawkę można podać po upływie 30 minut od podania pierwszej.

Powtórne badanie

Powtórne badania kontrastowe MRI nie powinny być przeprowadzone wcześniej niż po upływie przynajmniej 6 godzin od pierwszego badania, co pozwala na usunięcie środka kontrastowego z organizmu.

Należy zachować ostrożność podczas podawania każdego środka kontrastowego w celu uniknięcia wynaczynienia.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy stosować produktu leczniczego ProHance u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną – gadoteridol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 lub na inne środki kontrastowe z gadolinem w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z alergią w wywiadzie, reakcjami na produkty lecznicze lub innymi zaburzeniami rzekomo-alergicznymi powinni być bardzo uważnie obserwowani w trakcie podawania środka kontrastowego, trwania badania, jak również po jego zakończeniu, przez czas, jaki zdaniem lekarza jest potrzebny w przypadku danego pacjenta.

Tak jak w przypadku innych chelatów gadolinu donoszono o wystąpieniu reakcji anafilaktycznych, rzekomo-anafilaktycznych oraz nadwrażliwości na gadoteridol. Reakcje te miały różny stopień nasilenia ze wstrząsem anafilaktycznym lub śmiercią włącznie. Obejmowały one jeden lub kilka układów, przede wszystkim układ oddechowy, krążenia i (lub) skórę i błony śluzowe.

Wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego po zastosowaniu gadoteridolu zgłaszano bardzo rzadko.

W przypadku stosowania środków kontrastowych muszą być dostępne właściwe produkty lecznicze oraz sprzęt do przeprowadzenia resuscytacji krążeniowo-oddechowej (RKO).

Należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia ciężkich, zagrażających życiu lub kończących się zgonem reakcji anafilaktycznych bądź idiosynkrazji (reakcji swoistych dla danego chorego). Możliwości wystąpienia tych reakcji należy szczególnie oczekiwać u osób z klinicznie potwierdzoną nadwrażliwością na składniki produktu leczniczego, astmą oskrzelową i innymi reakcjami alergicznymi ze strony układu oddechowego w wywiadzie.

U pacjentów z padaczką lub zmianami w mózgu, prawdopodobieństwo wystąpienia drgawek podczas badania może być większe. Niezbędne jest zachowanie środków ostrożności podczas badania tych pacjentów (np. monitorowanie chorego) oraz sprzęt i produkty lecznicze potrzebne do szybkiego leczenia ewentualnych drgawek.

Nie prowadzono obszernych badań z wykorzystaniem produktu leczniczego ProHance u pacjentów poniżej 6. miesiąca życia. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u noworodków i niemowląt poniżej 6. miesiąca życia, chyba że w opinii lekarza korzyść z badania przeważa nad możliwym zagrożeniem dla pacjentów z tej grupy wiekowej.

W badaniach *in vitro* wykazano, że pod wpływem chelatów gadolinu odtlenowane sierpowate krwinki czerwone ustawiają się liniowo i prostopadle do pola magnetycznego, co w przypadku badań *in vivo* może być przyczyną powikłań wynikających z zamknięcia światła naczyń krwionośnych.

Wzmocnienie momentu magnetycznego przez produkt leczniczy ProHance może wywołać omawiane zjawisko. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z anemią sierpowatokrwinkową, innymi

hemoglobinopatiami lub anemiami hemolitycznymi w celu wykluczenia możliwości nasilenia hemolizy. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności w trakcie podawania środka kontrastowego.

Powtarzanie badań: Nie przeprowadzono badań dotyczących wielokrotnego przeprowadzania badania. Badano jedynie przypadki, w których w obrazowaniu struktur ośrodkowego układu nerwowego zastosowano dwa kolejno po sobie występujące podania w ramach tej samej sesji (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

W badaniach z zastosowaniem produktu leczniczego ProHance zaleca się przestrzeganie ogólnie przyjętych środków ostrożności podczas badań metodą rezonansu magnetycznego, szczególnie w przypadku pacjentów z rozrusznikiem serca lub klipsami zamykającymi tętniak i innymi elementami o właściwościach ferromagnetycznych. W takich przypadkach badanie tą metodą (z lub bez środka kontrastowego) może być wykonane tylko wtedy, gdy wcześniej udowodniono bezpieczeństwo stosowania metalowego elementu w badaniu MRI.

Zaburzenia czynności nerek

Przed podaniem produktu leczniczego ProHance zalecane jest objęcie wszystkich pacjentów badaniem w zakresie zaburzeń czynności nerek, obejmującym testy laboratoryjne.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) związanego ze stosowaniem niektórych produktów leczniczych zawierających gadolin u pacjentów, u których występuje ostre lub przewlekłe ciężkie zaburzenie czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie pacjentów jest wysokie. Ze względu na możliwość wystąpienia NSF podczas stosowania produktu leczniczego ProHance, stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby możliwe jest jedynie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka oraz jeśli informacja diagnostyczna jest niezbędna i niedostępna dla badania MRI bez wzmocnienia kontrastem.

Hemodializa zaraz po podaniu produktu leczniczego ProHance może ułatwić usunięcie ProHance z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania lub leczenia NSF u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Niemowlęta od 6. miesiąca do 1. roku życia

Ze względu na nie w pełni rozwiniętą czynność nerek u niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy ProHance należy stosować u pacjentów od 6. miesiąca do 1. roku życia jedynie po starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka wynikającym ze stosowania tego produktu leczniczego.

Osoby w podeszłym wieku

Ponieważ klirens nerkowy gadoteridolu może ulec zmniejszeniu u pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie ważne jest obserwowanie pacjentów w wieku 65 lat i starszych w zakresie zaburzeń czynności nerek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z innymi produktami leczniczymi:

Nie są znane interakcje produktów leczniczych z gadoteridolem. W badaniach klinicznych produktu leczniczego ProHance nie obserwowano klinicznie istotnych zmian, ani tendencji do zmian w testach laboratoryjnych.

Interakcje produkt leczniczego – testy laboratoryjne:

U niektórych chorych po podaniu produktu leczniczego ProHance obserwowano przejściowe zmiany stężenia żelaza w surowicy krwi (w większości przypadków w granicach normy). Nie wykazano klinicznej istotności tych zmian.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gadoteridolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego ProHance nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wymaga stosowania gadoteridolu.

Karmienie piersią

Produkty lecznicze zawierające gadolin przenikają w bardzo małych ilościach do mleka matki (patrz punkt 5.3). W dawkach klinicznych nie jest spodziewany wpływ na niemowlę ze względu na małą ilość wydalaną z mlekiem i słabe wchłanianie z jelita. Lekarz wraz z karmiącą matką powinni podjąć decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu leczniczego ProHance.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego stwierdzono, że produkt leczniczy ProHance nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zatwierdzone zasady i procedury bezpieczeństwa, które są wymagane podczas wykonywania badań metodą rezonansu magnetycznego dotyczą stosowania produktu leczniczego ProHance w celu poprawy widoczności zmian patologicznych.

Poniższe działania niepożądane zgłoszono podczas stosowania produktu leczniczego ProHance.

Działania niepożądane, które wykryto w trakcie badań klinicznych podano ze wskazaniem częstości występowania. Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu umieszczono w kategorii "częstość nieznana". Brak działań niepożądanych z częstością występowania większą niż 2%.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| | Często ($\geq 1/100$ do <1/10) | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000) | Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | | | |
|--|---------------------------------------|--|--|---|
| | Często ($\geq 1/100$ do <1/10) | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000) | Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | Reakcje rzekomo-anafilaktyczne | Reakcje anafilaktyczne | |
| Zaburzenia psychiczne | | | Lęk | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Ból głowy, parestezje, zawroty głowy, zaburzenia smaku | Pogorszenie sprawności umysłowej, zaburzenia koordynacji ruchowej, drgawki | Utrata przytomności, śpiączka, reakcje wazowagalne* |
| Zaburzenia oka | | Nasilenie łzawienia | | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | Szum w uszach | |
| Zaburzenia serca | | | Niemiarowość węzłowa | Zatrzymanie czynności serca |
| Zaburzenia naczyniowe | | Nagłe zaczerwienienie się powłok ciała, niedociśnienie | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | Kurcz krtani, duszność, zapalenie śluzówki nosa, kaszel, bezdech, świsty | Zatrzymanie oddychania, obrzęk płuc |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności | Suchość w ustach, wymioty | Ból brzucha, obrzęk języka, świąd jamy ustnej, zapalenie dziąseł, luźne stolce | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Świąd, wysypka, pokrzywka | Obrzęk twarzy | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | Sztywność mięśniowo-szkieletowa | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | Ostra niewydolność nerek** |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Ból w miejscu wstrzyknięcia, osłabienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia | Ból w klatce piersiowej, gorączka | |
| | | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania niepożądane | | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| | Często ($\geq 1/100$ do <1/10) | Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do <1/100) | Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do <1/1\ 000) | Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych) |
| Badania diagnostyczne | | Przyspieszenie akcji serca | | |

Opis wybranych działań niepożądanych

*Reakcje wazowagalne

Reakcje wazowagalne, rzadko prowadzące do omdlenia wazowagalnego zgłaszano podczas lub bezpośrednio po zastosowaniu produktu leczniczego ProHance. Reakcje te często związane są ze zdenerwowaniem lub bolesnym, nieprzyjemnym bodźcem (np. wkłucie igły do wstrzykiwań dożylnych). Najczęściej występującymi objawami są senność, zawroty głowy i obfite pocenie się. W ciężkich przypadkach może dojść do omdlenia. Pacjenci są zazwyczaj bladzi i spoceni z zaburzonym stanem świadomości i bradykardią. Dodatkowo u pacjentów mogą wystąpić uczucie lęku, niepokój ruchowy, uczucie omdlenia i nadmierne wydzielanie śliny. Prawidłowe rozpoznanie tej reakcji i odróżnienie od reakcji nadwrażliwości, rzekomo-anafilaktycznej jest kluczowe dla zastosowania odpowiedniego leczenia i przywrócenia stymulacji wagalnej.

**Ostra niewydolność nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami pracy nerek w wywiadzie zgłaszano przypadki ostrej niewydolności nerek.

Reakcje anafilaktyczne lub reakcje rzekomo-anafilaktyczne

Tak jak w przypadku innych chelatów gadolinu donoszono o wystąpieniu reakcji anafilaktycznych, rzekomo-anafilaktycznych oraz nadwrażliwości. Reakcje te miały różny stopień nasilenia ze wstrząsem anafilaktycznym lub śmiercią włącznie. Obejmowały one jeden lub kilka układów, przede wszystkim układ oddechowy, krążenia i (lub) skórę i błony śluzowe.

Nerkopochodne zwłóknienie układowe

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (ang. Nephrogenic Systemic Fibrosis, NSF) podczas stosowania produktu leczniczego ProHance, z których większość wystąpiła u pacjentów, którym podawano równocześnie inne produkty lecznicze zawierające gadolin (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ProHance jest podobny u dzieci i dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego ProHance. W badaniach klinicznych stosowano dawki do 0,3 mmol/kg bez żadnych następstw klinicznych związanych ze zwiększaniem dawki. Jednakże nie zaleca się przekraczania zalecanego dawkowania. W przypadku przedawkowania należy rozpocząć działania podtrzymujące czynności życiowe i zastosować leczenie objawowe.

Produkt leczniczy ProHance można usunąć za pomocą hemodializy. Jednak brak dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu zwłóknieniu układowemu (NSF).

Produkt leczniczy ProHance może być usunięty drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Paramagnetyczne środki kontrastowe.
Kod ATC: V08CA04

Gadoteridol jest niejonowym paramagnetycznym środkiem kontrastowym stosowanym w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

Gadoteridol umieszczony w polu magnetycznym skraca czas relaksacji podłużnej (T1) w obszarach docelowych. W zakresie zalecanych dawek efekt jest obserwowany z największą intensywnością na obrazach T1-zależnych.

Jednak przerwanie bariery krew-mózg lub obecność naczyń krwionośnych umożliwia dotarcie gadoteridolu do takich zmian jak nowotwory, ropnie czy podostre zawały.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka podanego dożylnie gadoteridolu u zdrowych osób odpowiada otwartemu modelowi dwukompartamentowemu. Średni okres półtrwania [średnia \pm SD (odchylenie standardowe)] dystrybucji i eliminacji wynosi odpowiednio $0,20 \pm 0,04$ godziny i $1,57 \pm 0,08$ godziny.

Gadoteridol jest wydalany wyłącznie z moczem. $94,4 \pm 4,8\%$ (średnia \pm SD) dawki ulega wydalaniu w ciągu 24 godzin po wstrzyknięciu. Nie wiadomo, czy gadoteridol podlega biotransformacji lub rozpadowi w warunkach *in vivo*.

Klirens nerkowy i osoczowy (odpowiednio $1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg i $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg) gadoteridolu są zasadniczo takie same, co świadczy, że nie ma zmian w szybkości eliminacji podczas przechodzenia substancji przez nerki i że jest ona usuwana głównie tą drogą. Objętość dystrybucji (204 ± 58 ml/kg) jest równa objętości płynu pozakomórkowego, a klirens jest zbliżony do wartości charakteryzujących substancje podlegające przesączaniu kłębkowemu.

Nie stwierdzono wiązania z białkami u szczurów.

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy ProHance wiąże się z białkami krwi w warunkach *in vivo*.

Upośledzenie czynności nerek

Farmakokinetyka gadoteridolu podanego dożylnie u osób z upośledzeniem czynności nerek jest zgodna z otwartym modelem dwukompartamentowym z okresem półtrwania dla eliminacji 0,32 godziny dla dawki 0,1 mmol/kg i $0,64 \pm 0,50$ godziny dla dawki 0,3 mmol/kg. Nie zaobserwowano zależności między podaną dożylnie dawką produktu leczniczego ProHance, a połowicznym okresem dystrybucji lub eliminacji. Całkowite wydzielanie produktu leczniczego ProHance przez nerki dobrze korelowało z klirensiem kreatyniny, ale było zmniejszone ze względu na upośledzenie czynności nerek.

Hemodializa

Klirens dożylnie podanego produktu leczniczego ProHance w dawce 0,03 mmol/kg podczas hemodializy wynosił 97% (zakres 74 – 119%) klirensu azotu mocznikowego w surowicy. Po trzech sesjach dializacyjnych ok. 98% podanej dożylnie dawki produktu leczniczego ProHance usunięto z krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność

Badania na myszach i szczurach z pojedynczą dawką produktu leczniczego wykazały, że maksymalna dawka nieletalna wynosiła odpowiednio 7 mmol/kg i 10 mmol/kg (odpowiednio 20 i 30 razy więcej niż maksymalna dawka kliniczna). U szczurów i psów w 28 dniu podawania dawek odpowiednio większych niż 0,3 mmol/kg i 1 mmol/kg, obserwowano wakuolizację w nabłonku kory nerek, odwracalną po zakończeniu leczenia. U psów pojedyncze podanie dożylnie gadoteridolu (0,5 M) w dawkach do 1,50 mmol/kg nie miało niekorzystnego wpływu na parametry hemostatyczne oraz nie zaburzyło poziomu żelaza w surowicy krwi.

Nie wykazano potencjalnej możliwości podrażnienia po podaniu dotętniczym.

Mutagenność

Produkt leczniczy ProHance nie wykazywał właściwości uszkadzających geny u *Salmonella typhimurium* i *Escherichia coli* oraz w komórkach chłonnych myszy. Nie wykazał również własności indukujących aberracje chromosomalne w komórkach CHO *in vitro*, komórkach szpiku kostnego myszy *in vivo*, ani w badaniu micronucleus assay *in vivo* u myszy po podaniu dożylnym dawek do 5,0 mmol/kg.

Rakotwórczość

ProHance jest produktem leczniczym do pojedynczego podawania, pozbawionym potencjalnych działań mutagennych. Dlatego też nie prowadzono badań na zwierzętach oceniających właściwości rakotwórcze gadoteridolu.

Wpływ na płodność

W badaniach na szczurach i królikach, którym podawano dożylnie gadoteridol (samcom przed i po zajściu w ciążę oraz samcom) w dawce 1,5 mmol/kg/dobę (dawka 15 razy większa niż zalecana dawka u ludzi) nie stwierdzono wpływu na rozmnażanie i przebieg ciąży.

W badaniach płodności i rozmnażania przeprowadzonych na szczurach i królikach dawka nie wywołująca zauważalnych zmian (NOEL) dla samic i samców wynosiła u szczurów 6 mmol/kg lub więcej, zaś u potomstwa szczurów wynosiła 6 mmol/kg lub więcej (20 razy więcej niż maksymalna zalecana dawka u ludzi tj. 0,3 mmol/kg).

W badaniach na królikach i szczurach, przy dawkach dobowych odpowiednio 60 razy i ok. 100 razy większych niż zalecana dawka u ludzi (tj. 0,1 mmol/kg) nie stwierdzono wpływu na rozwój embrionu i płodu.

Jednakże, produkt leczniczy ProHance podawany królikom w dawce 6 mmol/kg na dobę (dawka 20 razy większa niż maksymalna dawka zalecana u ludzi lub 7 razy większa niż dawka dla człowieka wyliczona jako mmol/m²) przez 13 dni w okresie ciąży zwiększał częstość poronień samoistnych oraz przedwczesnych porodów.

Produkt leczniczy ProHance nie wpływał na płodność szczurów przy ekspozycji (AUC) równej 9,1 i 2,7 raza ekspozycji dla ludzi przy odpowiednio 0,1 i 0,3 mmol/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sól wapniowa kalteridolu, trometamina, kwas solny lub sodu wodorotlenek do ustalenia pH, woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego ProHance z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C.

Chronić od światła. Nie zamrażać.

Fiolki lub ampułkostrzykawki, które zamrożono, należy zniszczyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy dostępny jest w:

- fiolkach wykonanych ze szkła typu I, zamkniętych korkiem gumowym oraz aluminiowym pierścieniem, zawierających 5, 10, 15, 20 lub 50 ml roztworu;
- ampułkostrzykawkach wykonanych ze szkła typu I zaopatrzonych w gumowy korek, polipropylenowy tłok, zawierających 10, 15 lub 17 ml roztworu.

Fiolki i ampułkostrzykawki umieszczone są w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

1 lub 5 fiolek po 5, 10, 15 lub 20 ml; 1 fiołka po 50 ml; 10 fiolek po 50 ml.

1 lub 5 ampułkostrzykawk po 10, 15 lub 17 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Produkt leczniczy w fiolkach

Produktu leczniczego ProHance nie wolno rozcieńczać. Należy nabrać go do strzykawki bezpośrednio przed wykorzystaniem.

Przed zastosowaniem należy skontrolować produkt leczniczy i upewnić się, że pojemnik i zamknięcie nie są uszkodzone, nie nastąpiła zmiana zabarwienia ani nie nastąpiło wytrącenie się substancji.

Nie wolno mieszać ani podawać przez ten sam dostęp do naczynia innych produktów leczniczych czy produktów do odżywiania pozajelitowego razem ze środkiem kontrastowym ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności chemicznych.

Zerwaną z fiolki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę.

Każda niewykorzystana w ciągu jednego badania ilość produktu leczniczego oraz użyte strzykawki powinny zostać zniszczone.

Produkt leczniczy w ampułkostrzykawkach

1. Tłok strzykawki przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara należy dopchnąć do przesuwalnego korka naboju, a następnie popchnąć do przodu o kilka milimetrów tak, aby pokonać opór między przesuwalnym korkiem naboju, a ściankami strzykawki.
2. Trzymając strzykawkę pionowo, zachowując jałowość należy usunąć gumowe nakrycie z końca strzykawki i przymocować, również z zachowaniem aseptyki, załączoną do zestawu igłę lub przez pchnięcie założyć gumowy wąż zgodny z luerowskim korkiem.
3. Trzymając strzykawkę pionowo, pchać przesuwalny korek do przodu do momentu aż wszystkie pęcherzyki powietrza, zostaną usunięte i na końcu igły pojawi się płyn lub gumowy wąż zostanie wypełniony. Po zaaspirowaniu można wykonać wstrzyknięcie. Po podaniu środka kontrastowego należy wstrzyknąć do naczynia izotoniczny roztwór chlorku sodu.
4. Wszystkie wykorzystane narzędzia (strzykawka itp.) należy odpowiednio zniszczyć.

Zerwaną z ampułkostrzykawką etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę.

Nazwa produktu leczniczego, numer serii i dawka, powinny zostać wprowadzone do elektronicznej dokumentacji pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeier-Strasse 116
D-78467 Konstanz, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8320

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

06.10.2000 r.
10.06.2005 r.
18.07.2006 r.
01.12.2008 r.
12.07.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.11.2011 r.
21.07.2014 r.
03.11.2014 r.
26.06.2015 r.
11.05.2016 r.