

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ProHance 279,3 mg/ml injekční roztok
ProHance 279,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Gadoteridolum 279,3 mg v 1 ml (0,5 mmol), 1396,5 mg v 5 ml
Gadoteridolum 279,3 mg v 1 ml (0,5 mmol), 2793 mg v 10 ml
Gadoteridolum 279,3 mg v 1 ml (0,5 mmol), 4189,5 mg v 15 ml
Gadoteridolum 279,3 mg v 1 ml (0,5 mmol), 5586 mg v 20 ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok
Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Popis přípravku: čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ProHance zajišťuje při zobrazování magnetickou rezonancí zvýšení kontrastu (ve srovnání s magnetickým zobrazením bez použití kontrastní látky) mozku, míchy a okolních tkání, krku, jater, prsů a muskuloskeletárního systému, což zlepšuje viditelnost tkání abnormálně prokrvených nebo těch, u nichž se předpokládá narušení normální mozkově-cévní bariéry.

Přípravek ProHance má být použit pouze tehdy, je-li získání diagnostických informací nezbytné a není-li možné tyto informace získat vyšetřením magnetickou rezonancí (MRI) bez použití kontrastní látky.

Tento přípravek je určen pouze k diagnostickým účelům u dospělých a dětí ve věku od 6 měsíců.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Musí být použita nejnižší možná dávka, která zajišťuje dostatečný kontrast pro diagnostické účely. Dávka se má vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta a nemá překročit doporučenou dávku na kilogram tělesné hmotnosti uvedenou v tomto bodě.

Dospělí

Doporučená dávka ProHance pro zobrazení muskuloskeletárního systému, extrakraniálních a extraspinálních tkání je 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg) tělesné hmotnosti.

Doporučený rozsah dávky pro zobrazení mozku, míchy, jater a prsů je 0,1 - 0,3 mmol/kg (0,2 - 0,6 ml/kg) tělesné hmotnosti. K zobrazení většiny mozkových a míšních patologických stavů se používá obvykle dávka 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti.

Dávky 0,3 mmol/kg jsou vhodné k vyšetření nemocných s podezřením na metastázy v mozku nebo k zobrazení jiných nedostatečně se odlišujících lézí.

Pediatrická populace

Děti do 1 roku

ProHance je kontraindikován u dětí do 6 měsíců. Vzhledem k nezralé funkci ledvin u kojenců do 1 roku věku, lze ProHance u pacientů ve věku 6 do 12 měsíců podávat pouze po pečlivé rozvaze v dávce nepřevyšující 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg) tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce ProHance opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Speciální populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou ledvin ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a u pacientů v perioperačním období transplantace jater se ProHance podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky (viz bod 4.4). Jestliže je ProHance nutné podat, je třeba, aby dávka nepřevýšila 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti. Během vyšetření se nepodává více než jedna dávka. Vzhledem k nedostatku informací o opakovaném podání není možné injekce ProHance opakovat dříve, než interval mezi injekcemi dosáhne alespoň 7 dní.

Starší osoby (ve věku 65 let a více)

Úprava dávkování není považována za potřebnou. U starších pacientů je třeba zvýšené obezřetnosti (viz bod 4.4).

Způsob podání

ProHance se podává intravenózně.

Při injekčním podání kontrastní látky je nutná opatrnost, aby nedošlo k extravazaci.

K zajištění kompletní dávky má po injekci následovat nástřik 5 ml fyziologického roztoku. Zobrazovací vyšetření má být skončeno do 1 hodiny po nástřiku ProHance.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

ProHance se nesmí podávat dětem mladším než 6 měsíců věku.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Pacienti s anamnézou alergických či nežádoucích reakcí nebo jiných potíží spojených s přecitlivělostí na tento přípravek by měli být během zákroku a aplikace kontrastní látky a také v době, kdy to lékař bude považovat za nutné vzhledem ke stavu pacienta, pod bedlivým dohledem.

Stejně jako u jiných chelátů gadolinia je vždy třeba pamatovat na možnost reakcí, včetně vážných, život ohrožujících či smrtelných, anafylaktických či jiných abnormálních reakcí, a to zejména u pacientů s anamnézou klinické hypersenzitivity na složky přípravku nebo astmatu či jiných alergických reakcí. Pracoviště provádějící vyšetření musí být vybavena léky a instrumentáři pro neodkladnou péči.

Anafylaktický šok byl ve spojitosti s použitím gadoteridolu doposud hlášen velmi vzácně.

Zároveň pro použití přípravku ProHance platí obecně uznávaná bezpečnostní opatření pro vyšetření magnetickou rezonancí, zvláště vyloučení železomagnetických objektů, např. kardiostimulátorů nebo klipsů na aneurysmatech. MR vyšetření (s použitím i bez použití kontrastní látky) by mělo být provedeno pouze u pacientů, kteří byli vyšetřeni na přítomnost implantovaných kovových předmětů a u nichž bylo prokázáno, že mohou bezpečně podstoupit MR vyšetření.

Jestliže je nutné vyšetření opakovat, je třeba vyčkat alespoň 6 hodin, aby se vyloučila podstatná část původní dávky.

U epileptických pacientů nebo pacientů s mozkovými lézemi se může během vyšetření zvýšit pravděpodobnost záchvatů. Při vyšetřování těchto pacientů je nutné provést preventivní opatření (např. monitorování pacienta). K dispozici by mělo být lékařské vybavení a léčivé přípravky potřebné pro rychlé ošetření možných záchvatů.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Před podáním ProHance se u všech pacientů doporučuje provést screeningové laboratorní vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

Existují zprávy o nefrogenní systémové fibróze (NSF) v souvislosti s podáním některého z kontrastních přípravků obsahujících gadolinium u pacientů se závažnou, akutní nebo chronickou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Zvláštní riziko je u pacientů podstupujících transplantaci jater vzhledem k vysokému výskytu akutního selhání ledvin v této skupině. Vzhledem k možnosti výskytu NSF se u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů v perioperačním období transplantace jater ProHance podává jen po pečlivém vyhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem, jedná-li se o zcela nepostradatelnou diagnostickou informaci, nedosažitelnou pomocí MR bez použití kontrastní látky.

Hemodialýza krátce po podání ProHance může být vhodným postupem k odstranění Prohance z těla. Neexistují důkazy na podporu zahájení hemodialýzy k prevenci nebo k léčbě NSF u pacientů, kteří hemodialýzu dosud nepodstupují.

Pediatrická populace

Kojenci nad 6 měsíců

Vzhledem k nezralé funkci ledvin u kojenců až do 1 roku věku, lze ProHance u pacientů ve věku 6 až 12 měsíců podávat pouze po pečlivé rozvaze.

Starší osoby

Vzhledem k možnému zhoršení ledvinové clearance gadoteridolu u starších osob je zvláště důležité provádět u pacientů starších 65 let screeningové vyšetření k odhalení porušené funkce ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakcí

Lékové interakce nejsou u gadoteridolu známy. Při klinickém testování ProHance nebyly pozorovány signifikantní interakce ani změny laboratorních hodnot.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o podávání gadoteridolu těhotným ženám. Studie provedené na zvířatech neodhalily přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k reprodukční toxicitě (viz bod 5.3). ProHance se nepodává během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje použití gadoteridolu.

Kojení

Kontrastní přípravky obsahující gadolinium jsou ve velmi malých množstvích vylučovány do mateřského mléka (viz bod 5.3). V klinických dávkách se neočekávají žádné účinky na dítě vzhledem k malému množství vylučovanému do mléka a omezenému vstřebávání ze střeva. Rozhodnutí, zda po podání ProHance v kojení pokračovat nebo ho na 24 hodin přerušit, je na lékaři a kojící matce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ProHance nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Stejně jako u jiných chelátů gadolinia byly zaznamenány anafylaktické/anafylaktoidní/hypersenzitivní reakce. Tyto reakce se projevovaly různým stupněm závažnosti až po anafylaktický šok včetně úmrtí a postihovaly jeden či více tělesných systémů, většinou respirační, kardiovaskulární a/nebo mukokutánní. Mezi často hlášené příznaky patří pocit staženého hrdla, podráždění hrdla, dušnost, svírání na prsou, pocit horka, dysfagie, pocit pálení, otok hltanu nebo hrtanu a hypotenze.

U přípravku ProHance byly zaznamenány následující nežádoucí účinky. Zařazeny byly i nežádoucí účinky z klinických studií s uvedením četnosti výskytu. Nežádoucí účinky ze spontánních hlášení jsou zařazeny s četností „není známo“. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí reakce s četností vyšší než 2%.

Systémová třída orgánů	Nežádoucí účinky			
	Časté ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			Anafylaktické/ anafylaktoidní reakce	
Psychiatrické poruchy			Úzkost	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, parestézie, závrať, poruchy chuti	Duševní porucha, poruchy koordinace, křeče	Ztráta vědomí, kóma, vasovagální reakce*
Poruchy oka		Zvýšené slzení		
Poruchy ucha a labyrintu			Hučení v uších	
Srdeční poruchy			Nodální arytmie	Srdeční zástava
Cévní poruchy		Zčervenání, hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Laryngospasmus, dušnost, rýma, kašel, apnoe, hvízdavé dýchání	Zástava dechu, plicní edém
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Sucho v ústech, zvracení	Bolest břicha, otok jazyka, svědění v dutině ústní, gingivitida, řídká stolice	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Svědění, vyrážka, kopřivka	Otok obličeje	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Ztuhlost kosterních svalů	
Poruchy ledvin a močových cest				Akutní renální selhání**
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce (v důsledku extravazace), asténie	Bolest na hrudi, horečka	
Vyšetření		Zrychlená srdeční frekvence		

Popis vybraných nežádoucích účinků

*Vasovagální reakce

V průběhu podání nebo krátce po podání přípravku ProHance byly zaznamenány vasovagální reakce vzácně vedoucí k vasovagální synkopě. Tento stav často souvisí s emocionálním stresem a/nebo

bolestivým/nepříjemným vjemem (např. vpich jehly k zavedení i.v. infúze). Mezi často hlášené příznaky patří nauzea, závrať a pocení.

V závažných případech, které mohou vést až k synkopě, jsou pacienti obvykle bledí a potí se, mají poruchu vědomí a bradykardii. Navíc mohou tito pacienti často pociťovat obavy, neklid, pocit na omdlení a nadměrnou tvorbu slin. K nasazení adekvátních terapeutických opatření k odvrácení vagální stimulace je nezbytné správné rozpoznání této reakce a odlišení této diagnózy od hypersenzitivní/ a nebo anafylaktoidní reakce.

**** Akutní renální selhání**

Případy akutního renálního selhání byly zaznamenány u pacientů s již existujícím závažným renálním poškozením.

Nefrogenní systémová fibróza

Byly hlášeny izolované případy nefrogenní systémové fibrózy (NSF) po ProHance, většinou u pacientů, u nichž byly podány i jiné kontrastní přípravky obsahující gadolinium (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil ProHance je podobný u dětí i dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dosud nebyl pozorován případ předávkování přípravkem ProHance, proto nejsou známy známky ani symptomy předávkování.

V případě, že by se objevilo předávkování, je třeba léčit nemocného symptomaticky.

ProHance může být odstraněn hemodialýzou. Nebyl však podán důkaz, že by hemodialýza byla vhodná k prevenci nefrogenní systémové fibrózy (NSF).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: diagnostika

ATC kód: V08CA04

Gadoteridol je neionická paramagnetická kontrastní látka k zobrazování magnetickou rezonancí.

Po uložení do magnetického pole snižuje gadoteridol relaxační časy T1 v zobrazovaných oblastech. Při použití doporučených dávek se tento vliv projevuje s nejvýraznější citlivostí v T1 vážených sekvencích.

Poškození mozkově-cévní bariéry nebo normálního prokrvení umožňuje, aby gadoteridol pronikl do ložisek, jako jsou nádory, abscesy a subakutní infarkty.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika nitrožilně podaného gadoteridolu odpovídá u zdravých osob otevřenému dvousložkovému modelu s distribučními a eliminačními poločasy (uvedeno jako střední hodnota \pm SD) cca $0,20 \pm 0,04$ hod. resp. $1,57 \pm 0,08$ hod.

Gadoteridol se vylučuje výhradně močí v množství $94,4 \pm 4,8$ % (střední hodnota \pm SD) dávky během 24 hod. po injekci.

Gadoteridol není prokazatelně metabolizován.

Hodnoty ledvinové a renální clearance ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg a $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg) gadoteridolu jsou v podstatě identické a nevykazují změny v kinetice vyměšování ledvinami, jimiž se preparát v podstatě výlučně vyměšuje.

Objem distribuce (204 ± 58 ml/kg) se rovná mezibuněčné vodě a clearance je podobná látkám, které podléhají glomerulární filtraci.

U potkanů nebyla prokázána žádná vazba na proteiny krevní plazmy.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetický profil intravenózně podaného gadoteridolu u pacientů s poruchou funkce ledvin odpovídá 2kompartmentovému otevřenému modelu s exkrecí s eliminačním poločasem $0,32 \pm$ hodiny u dávky 0,1 mmol/kg a $0,64 \pm 0,50$ hodiny u dávky 0,3 mmol/kg. Nebyl zaznamenán žádný vztah mezi podanou injekční dávkou přípravku ProHance a distribučním či eliminačním poločasem. Kumulativní močová exkrece přípravku ProHance dobře korelovala s clearance kreatininu, ale byla snižena následkem poruchy funkce ledvin.

Hemodialýza

Rychlost clearance během hemodialýzy intravenózně podané dávky 0,03 mmol/kg představovala 97 % (rozmezí 74-119 %) clearance dusíku močoviny (Blood Urea Nitrogen – BUN). Po 3 dialýzách bylo z krve odstraněno přibližně 98 % injekčně podané dávky přípravku ProHance.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po jednorázovém podání

Testována byla snášenlivost po jednorázovém i.v. podání u potkanů, myši a psů. Maximální neletální dávka je 6 mmol/kg, popř. 7 mmol/kg u myši, 5, popř. 10 mmol/kg u potkanů v závislosti na koncentraci gadoteridolu (1 nebo 0,5 M), tj 0,5 molární roztok byl lépe snášen. U psů byla maximální neletální dávka 5 mmol/kg nebo vyšší.

Toxicita při opakovaném podání

Toxicita 0,5 M injekčního roztoku gadoteridolu byla testována opakovanou i.v. dávkou denně po dobu dvou týdnů u myši a psů. Dále byla testována toxicita 1 M inj. roztoku gadoteridolu opakovanou i. v. dávkou denně po dobu 1 měsíce u potkanů a psů. U myši po dávkách 3 mmol/kg (tj. cca 30 x vyšší dávka než dávka humánní) byly pozorovány drobné patologické změny. U potkanů pošla některá testovaná zvířata po opakované dávce okolo 6 mmol/kg.

Za podstatný nález je považována tvorba vakuol v kortikálních ledvinových tubulech v závislosti na dávce (od dávky 0,3 mmol/kg). Kromě toto byl pozorován zánět a degenerativní změny v místě vpichu od dávky okolo 1 mmol/kg. U psů docházelo po opakovaném dávkování rovněž k difúzní cytoplazmatické tvorbě vakuol v kortikálním tubulárním epitelu ledvin.

Mutagenita

Po mnohočetných testech *in vivo* a *in vitro* nebyl u gadoteridolu prokázán mutagenní potenciál.

Kancerogenita

Kancerogenní testy nebyly prováděny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vápenatá sůl kalteridolu
Trometamol
Roztok kyseliny chlorovodíkové 10% k úpravě pH roztoku
Roztok hydroxidu sodného 10% k úpravě pH roztoku
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahvičky uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Předplněné injekční stříkačky uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte lahvičku (předplněnou injekční stříkačku) v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky: lahvička z bezbarvého skla se šedivou butylovou zátkou a Al pertlem, krabička.
Předplněné injekční stříkačky: stříkačka z bezbarvého skla s gumovou vložkou a PP pístem, krabička.

Velikost balení

lahvičky:

1 lahvička po 5 ml
1 lahvička po 10 ml
1 lahvička po 15 ml
1 lahvička po 20 ml
1 lahvička po 50 ml

předplněné injekční stříkačky:

1x 10 ml
1x 15 ml
1x 17 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok je určen k přímému intravenóznímu podání.
Oddělitelnou část štítku z lahviček/injekčních stříkaček je třeba vlepit do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán použitý kontrastní přípravek s obsahem gadolinia. Též je nutno poznamenat podanou dávku. Pokud je vedena elektronická dokumentace, měl by být rovněž do záznamů pacienta uveden název podaného léčivého přípravku, číslo šarže a dávka.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bracco Imaging Deutschland GmbH
D-78467 Konstanz
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

ProHance 279,3 mg/ml injekční roztok: 48/151/00-A/C

ProHance 279,3 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce: 48/151/00-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 12.12.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 7. 2019