

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

ProHance 0,5 mmol/ml otopina za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 279,3 mg gadoteridola (što odgovara 0,5 mmol/ml gadoteridola).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (i.v.).

Bistra, bezbojna do žućkasta otopina, bez vidljivih čestica.

pH otopine je između 6,5 do 8,0, a osmolalnost je 630 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek se koristi isključivo u dijagnostičke svrhe.

ProHance je indiciran u odraslih i djece bilo koje dobi za:

- Poboljšanje kontrasta pri oslikavanju magnetskom rezonancijom (MRI) kranijalnog, spinalnog i medularnog područja.

ProHance se također može koristiti za oslikavanje magnetskom rezonancijom kod patologije cijelog tijela.

Dopušta vizualizaciju anatomskih struktura ili abnormalnih lezija i pomaže diferenciranju između zdravih i patoloških tkiva.

ProHance se smije primijeniti samo kad su dijagnostičke informacije neophodne, a ne mogu se dobiti oslikavanjem magnetskom rezonancijom (MRI) bez primjene kontrasta.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Potrebno je primijeniti najnižu dozu koja osigurava dovoljno pojačanje prikaza za dijagnostičke svrhe. Dozu treba izračunati prema tjelesnoj težini bolesnika i ona ne smije prelaziti preporučenu dozu po kilogramu tjelesne težine navedenu u ovom poglavlju.

Preporučena doza u odraslih i djece je 0,1 mmol/kg otopine koncentracije 0,5 mmol/ml (0,2 ml/kg).

U nekim iznimnim slučajevima, kao što su potvrda jedinstvenosti metastaza ili identifikacija leptomeningealnih tumora, može se primijeniti druga injekcija od 0,2 mmol/kg.

## Posebne populacije

### Oštećenje funkcije bubrega

ProHance se kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) i kod bolesnika tijekom perioperativnog razdoblja transplantacije jetre, smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi te ako su dijagnostički podaci neophodni, a nisu dostupni oslikavanjem magnetskom rezonancijom (MRI) bez primjene kontrasta (vidjeti dio 4.4). Ako je primjena lijeka ProHance neophodna, doza ne smije prelaziti  $0,1 \text{ mmol/kg}$  tjelesne težine. Ne smije se primijeniti više od jedne doze tijekom jednog pregleda. Budući da nema dostupnih podataka o ponovljenoj primjeni, ProHance injekcije se ne smiju ponavljati prije isteka vremenskog razdoblja između injekcija od najmanje 7 dana.

### Novorođenčad do 4 tjedna starosti i dojenčad do 1 godine života

S obzirom na nedovoljno razvijenu bubrežnu funkciju u novorođenčadi do 4 tjedna starosti i dojenčadi do 1 godine života, ProHance se kod tih bolesnika smije primijeniti samo nakon pažljive procjene i to u dozi koja ne smije prijeći  $0,1 \text{ mmol/kg}$  tjelesne težine. Ne smije se primijeniti više od jedne doze tijekom jednog pregleda. Budući da nema dostupnih podataka o ponovljenoj primjeni, ProHance injekcije se ne smiju ponavljati prije isteka vremenskog razdoblja između injekcija od najmanje 7 dana.

MRI cijelog tijela se ne preporučuje u djece mlađe od 6 mjeseci.

### Stariji (u dobi od 65 godina i više)

Prilagodba doze se ne smatra nužnom. Potreban je oprez u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

### Način primjene:

ProHance se primjenjuje intravenskim putem u pojedinačnoj dozi.

- Kako bi se osiguralo injiciranje propisane doze, injekciju kontrasta bi trebao slijediti bolus od 5 ml otopine natrijevog klorida  $9 \text{ g/l}$ .
- Postupak oslikavanja trebao bi se provesti unutar sat vremena od injiciranja.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Primjenjuje se isključivo intravenskim putem.

Provjeriti da je injekcija točno u veni. U slučaju ekstravazacije na mjestu injekcije može doći do pojave lokalnih reakcija nepodnošljivosti, koje zahtjevaju standardno lokalno liječenje.

Ne smije se primjenjivati intratekalno.

Bez obzira na injiciranu dozu, uvijek je prisutan rizik pojave reakcija preosjetljivosti.

### Upozorenja

Sva MRI kontrastna sredstva mogu uzrokovati nastanak manjih ili većih reakcija preosjetljivosti, uključujući i one opasne po život. Mogu biti trenutne (u manje od 60 minuta) ili odgođene (do 7 dana). Anafilaktičke reakcije su trenutne i mogu biti fatalne. One nisu ovisne o dozi, mogu se javiti i kod prve primjene lijeka i uglavnom ih nije moguće predvidjeti.

Zbog rizika anafilaktičke reakcije neophodno je imati brzo dostupne sve potrebne resurse za zbrinjavanje u hitnim slučajevima (uključujući kolica za hitne slučajeve).

U slučaju pojave reakcije, korisno bi bilo provesti rano imunološko testiranje tih bolesnika te učiniti specijalistički alergološki pregled nakon najmanje 4 tjedna.

Bolesnici koji su već imali reakciju na prethodnu primjenu MRI kontrastnog sredstva koje sadrži gadolinij, koji navode alergiju u anamnezi, koji su imali alergijsku reakciju ili drugi oblik preosjetljivosti na neki lijek, imaju povećani rizik ponavljanja reakcije nakon primjene istog ili moguće nekog drugog kontrastnog sredstva te ih se smatra visoko rizičnim bolesnicima.

Anafilaktički šok uz ProHance je vrlo rijetko zabilježen.

### Mjere opreza pri uporabi

#### Preosjetljivost na MRI kontrastna sredstva

Prije početka postupka:

- Identificirati visoko rizične bolesnike kroz detaljno uzetu anamnezu.
- Preporučuje se premedikacija kortikosteroidima i H1 antihistaminicima u bolesnika s najvišim rizikom za razvoj reakcija nepodnošljivosti (poznata nepodnošljivost na kontrastna sredstva). Međutim, premedikacija ne prevenira pojavu teškog ili fatalnog anafilaktičkog šoka.

Tijekom trajanja postupka potrebno je osigurati:

- medicinski nadzor
- dostupan venski put

Nakon završetka postupka:

- nakon primjene kontrastnog sredstva, bolesnik mora ostati u opservaciji najmanje 30 minuta, jer se većina ozbiljnih nuspojava pojavi upravo unutar tog perioda.
- bolesnika je potrebno informirati o mogućnosti pojave odgođenih reakcija (do 7 dana) (vidjeti dio 4.8).

#### Oštećenje funkcije bubrega

**Prije primjene lijeka ProHance, preporučuje se u rizičnih i starijih bolesnika provjeriti postojanje oštećenja funkcije bubrega odgovarajućim laboratorijskim pretragama.**

Prijavljeni su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) povezane s primjenom nekih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinij u bolesnika s akutnim ili kroničnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ili  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ). Bolesnici koji će biti podvrgnuti transplantaciji jetre izloženi su posebnom riziku s obzirom na visoku incidenciju akutnog zatajenja bubrega u toj skupini bolesnika. S obzirom na mogućnost razvoja NSF-a prilikom primjene lijeka ProHance, isti se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika tijekom perioperativnog razdoblja transplantacije jetre, smije primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera rizika i koristi te ako su dijagnostički podaci neophodni, a nisu dostupni oslikavanjem magnetskom rezonancijom (MRI) bez primjene kontrasta.

Hemodijaliza provedena nedugo nakon primjene lijeka ProHance može biti korisna u uklanjanju lijeka ProHance iz organizma. Nema dokaza koji bi opravdali uvođenje hemodijalize u svrhu prevencije ili liječenja NFS-a u bolesnika koji još nisu podvrgnuti hemodijalizi.

#### Novorođenčad i dojenčad

Zbog nedovoljno razvijene bubrežne funkcije u novorođenčadi do 4 tjedna starosti i dojenčadi do 1 godine života, ProHance se u tih bolesnika smije primijeniti samo nakon pažljive procjene.

## Stariji bolesnici

S obzirom na to da bubrežni klirens gadoteridola može biti smanjen u starijih bolesnika, posebno je važno kontrolirati postojanje poremećaja funkcije bubrega u bolesnika u dobi od 65 godina i više.

## Poremećaji središnjeg živčanog sustava

U bolesnika koji boluju od epilepsije ili moždanih lezija postoji povećana vjerojatnost pojave konvulzija tijekom provođenja pretrage. Medicinski nadzor takvih bolesnika je nužan tijekom postupka. Potrebno je imati na raspolaganju svu opremu i lijekove za brzo liječenje mogućih konvulzija.

## Pomoćne tvari s poznatim učincima

Ovaj lijek sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Kombinacije koje je potrebno uzeti u obzir

Beta blokatori, vazoaktivne tvari, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, antagonisti angiotenzinskih receptora:

Ovi lijekovi smanjuju učinkovitost kardiovaskularnog kompenzatornog mehanizma za regulaciju poremećaja krvnog tlaka: liječnik se treba o tome informirati prije primjene gadolinijskog kompleksa i treba imati pripremljenu opremu za reanimaciju.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni gadoteridola u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve štetne učinke, ni direktne ni indirektno, na reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3). ProHance se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće; tijekom trudnoće trebaju se obavljati samo apsolutno nužne pretrage, kada moguća korist jasno nadmašuje rizik za majku i fetus.

### Dojenje

Kontrastna sredstva na bazi gadolinija izlučuju se u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (vidjeti dio 5.3). Prilikom primjene kliničkih doza, ne očekuju se učinci na dojenče zbog male količine koja se izluči u mlijeko i slabe apsorpcije iz crijeva. Odluku o nastavku dojenja ili njegovom prekidu na period od 24 sata nakon primjene lijeka ProHance, donose liječnik i majka koja doji dijete.

### Plodnost

Tijekom ispitivanja plodnosti nije primijećen učinak na plodnost (vidjeti 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

ProHance ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

U kliničkim ispitivanjima provedenim na 2827 bolesnika, 6,3% bolesnika je prijavilo nastanak neke nuspojave povezane s primjenom lijeka ProHance.

Nuspojave povezane s primjenom lijeka ProHance uglavnom su blagog do umjerenog intenziteta i prolaznog karaktera.

Nuspojava koja se najčešće primjećuje nakon primjene lijeka ProHance nakon stavljanja lijeka u promet je mučnina.

Kod reakcija preosjetljivosti, najčešće zabilježene reakcije su reakcije na koži koje mogu biti lokalizirane, proširene ili generalizirane. Ove reakcije se najčešće pojavljuju odmah (tijekom injiciranja ili unutar jednog sata od početka injiciranja), a ponekad su odgođene (od jedan sat do nekoliko dana nakon injekcije).

Trenutne kožne reakcije mogu obuhvaćati jedan ili više tipova kožnih, respiratornih i/ili kardiovaskularnih reakcija, koje se pojavljuju istovremeno ili uzastopno. Svaka od njih može biti prvi znak šoka, koji vrlo rijetko može rezultirati fatalnim ishodom.

Zabilježeni su izolirani slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) nakon primjene lijeka ProHance u bolesnika koji su istodobno primili neko drugo kontrastno sredstvo na bazi gadolinija (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima i prema učestalosti, temeljem sljedeće podjele: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ), vrlo rijetke ( $<1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Nuspojava
	Učestalost
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetke: anafilaktička reakcija*
Psihijatrijski poremećaji	Rijetke: anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	Manje česte: glavobolja, omaglica, parestezije, disgeuzija Rijetke: konvulzije, poremećaj koordinacije, mentalni poremećaj Nepoznato: koma, vazovagalna reakcija**, nesvjestica
Poremećaji oka	Manje česte: pojačana lakrimalna sekrecija
Poremećaji uha i labirinta	Rijetke: tinitus
Srčani poremećaji	Manje česte: ubrzani puls Rijetke: nodalna aritmija Nepoznato: zastoj srca
Krvožilni poremećaji	Manje česte: hipotenzija, vazodilatacija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Rijetke: laringospazam, dispneja, kašalj, rinitis, apneja, stridor Nepoznato: zastoj disanja, plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	Česte: mučnina Manje česte: povraćanje, suha usta Rijetke: proljev, bol u abdomenu, otok jezika, svrbež usne šupljine, gingivitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje česte: svrbež, urtikarija, osip Rijetke: otok lica Nepoznato: nefrogena sistemska fibroza, angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetke: mišićna ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Nepoznato: akutno zatajenje bubrega***
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje česte: bol na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene (i uslijed ekstravazacije), astenija Rijetke: vrućica, bol u prsima

Organski sustav	Nuspojava
	Učestalost

**\*Anafilaktičke reakcije**

Kao i uz ostale gadolinijske kelate, zabilježeni su slučajevi anafilaktičkih/ reakcija preosjetljivosti uz primjenu lijeka ProHance. Ove reakcije manifestirale su se s različitim stupnjem ozbiljnosti, uključujući anafilaktički šok ili smrtni ishod. Zahvaćale su jedan ili više organskih sustava i najčešće su to bili respiratorni sustav, kardiovaskularni sustav i/ili koža i sluznice. Najčešće prijavljivani simptomi uključuju stezanje u grlu, nadražaj grla, dispneju, nelagodu u prsnom košu, osjećaj vrućine, otežano gutanje, peckanje, otok ždrijela ili grla i hipotenziju.

**\*\* Vazovagalne reakcije**

Vazovagalne reakcije, koje rijetko dovode i do vazovagalne sinkope prijavljene su tijekom ili neposredno nakon primjene ProHance. Često su one povezane s emocionalnim distresom ili bolnim/neugodnim stimulusima (npr. ubod igle za uvođenje venskog sistema). Popratni simptomi najčešće uključuju mučninu, omaglicu i pojačano znojenje.

U težim slučajevima može doći do razvoja sinkope, bolesnici su najčešće blijedi i oznojeni s poremećenim stanjem svijesti i bradikardijom. Uz to bolesnici često osjećaju strah, nemir, jaku slabost te imaju pojačanu salivaciju. Vrlo je važno pravovremeno raspoznavanje ove reakcije i njeno diferencijalno dijagnostičko razlikovanje od reakcije preosjetljivosti kako bi se čim prije poduzele odgovarajuće mjere liječenja za prestanak vagalne stimulacije.

**\*\*\* Akutno zatajenje bubrega**

Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s postojećim teškim bubrežnim oštećenjem.

Pedijatrijska populacija

Učestalost, priroda i težina nuspojava kod djece odgovaraju onim zabilježenim kod odraslih. Međutim, podaci su prikupljeni u jednom pedijatrijskom ispitivanju koje je uključivalo 103 djeteta između 6 mjeseci i 20 godina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

**4.9 Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja.

U slučaju primjene vrlo visoke doze, potrebno je nadoknaditi gubitak vode i elektrolita odgovarajućom rehidracijom. Bubrežnu funkciju je potrebno pratiti tijekom najmanje tri dana.

ProHance se može iz tijela ukloniti hemodijalizom. Međutim, nije potvrđeno da hemodijaliza pridonosi boljoj prevenciji nefrogene sistemske fibroze (NSF).

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Kontrastno sredstvo, kontrastno sredstvo za pretragu magnetskom rezonancijom, ATK oznaka: V08CA04





Gadoteridol je paramagnetsko, neionsko kontrastno sredstvo za pretragu magnetskom rezonancijom.

Gadoteridol, kada je prisutan u magnetskom polju, skraćuje vrijeme longitudinalne relaksacije u ciljanom području. U preporučenim dozama, ovaj efekt je posebno osjetljiv u ponderiranim T1 sekvencama vremena relaksacije.

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

#### *Središnji živčani sustav*

ProHance je procijenjen u tri klinička ispitivanja na ukupno 562 odrasle osobe (298 muškaraca, 264 žene) u dobi od 18 do 87 godina koje su imale indikaciju za MRI intrakranijalne ili spinalne patologije. Svi bolesnici primili su jednu intravensku dozu lijeka ProHance od 0,1 mmol/kg. Pojačanje kontrasta na snimkama zabilježeno je u svim ispitivanjima kod najmanje 70% bolesnika s patologijom mozga i kod najmanje 57% s patologijom kralježnice. Injekcijom kontrasta kod tumora mozga i kralježnice dobivene su dodatne informacije kod 43% do 76% bolesnika. Dijagnoze su se promijenile iz pred-kontrastnih do post-kontrastnih snimaka u 54% -84% slučajeva za bolest mozga i 33% do 76% za patologiju kralježnice.

Jedno ispitivanje provedeno je kako bi se procijenila djelotvornost visoke doze (0,3 mmol/kg dane kao kumulativne dvije injekcije od 0,1 mmol/kg + 0,2 mmol/kg) lijeka ProHance u MRI snimanju moždanih metastaza u 67 bolesnika. I slijepa i otvorena očitavanja snimaka potvrdila su značajno veći broj metastatskih lezija otkrivenih pri dozi od 0,3 mmol/kg u usporedbi s dozom od 0,1 mmol/kg. Dodatne dijagnostičke informacije vezano uz broj lezija, poboljšanu vizualizaciju lezije i bolju definiciju granica lezije pri 0,3 mmol/kg dobivene su u 64% do 78% slučajeva, ovisno o očitanjima.

ProHance je također procijenjen u kliničkom ispitivanju provedenom na 103 djece (54 dječaka i 49 djevojčica) u dobi od 2 do 20 godina koja su imala indikaciju za MRI mozga ili kralježnice. ProHance je primijenjen u jednoj pojedinačnoj dozi od 0,1 mmol/kg. MRI pojačanje kontrasta snimke zabilježeno je u približno 60% snimaka, a dodatne dijagnostičke informacije dobivene su u 30-95% snimaka.

#### *Glava i vrat*

ProHance je procijenjen u dozi od 0,10 mmol/kg u dva ispitivanja sa slijepim očitanjima na ukupno 133 odrasle osobe (74 muškarca, 59 žena) u rasponu dobi od 19 do 76 godina koji su imali indikaciju ekstrakranijalne ili ekstraspinalne MRI glave i vrata. U približno 75-82% snimaka primijećeno je pojačanje kontrasta. U 45-48% snimaka injektirani kontrast pružio je dodatne dijagnostičke informacije.

#### *Patologija mišićno-koštanog sustava i mekih tkiva*

Ispitivanje je provedeno na 174 bolesnika (107 muškaraca, 66 žena, 1 nepoznati spol) u dobi od 11 do 83 godine za koje se sumnjalo da imaju patologiju mišićno-koštanog sustava ili mekih tkiva (primarni ili sekundarni tumori i ne-akutne upalne bolesti). Za analizu učinkovitosti snimanja, 137 bolesnika je bilo snimljeno s 0,10 mmol/kg i 56 bolesnika s 0,30 mmol/kg (uglavnom primarni ili sekundarni tumori, reumatoidni artritis i ne-akutna upalna bolest). Rezultati pokazuju da statički i dinamički snimak pri dozi od 0,10 ili 0,30 mmol/kg pruža dodatne dijagnostičke informacije u značajnom broju bolesnika u usporedbi sa snimkama prije doziranja u rasponu od 16% do 82% za statičko snimanje i 11% do 95% za dinamičko snimanje (sva očitavanja).

#### *Jetra*

ProHance je procijenjen u jednom ispitivanju na 201 odraslom bolesniku (102 muškarca i 91 žena) s dobnim rasponom od 18 do 91 godine za koje je postojala jaka sumnja na fokalnu patologiju jetre. Procjene slijepih očitavanja ukazivale su da snimke nakon doziranja pružaju dodatne dijagnostičke informacije, u 31% do 68% slučajeva u usporedbi sa snimkama prije doziranja. Dijagnoze su promijenjene injektiranjem kontrasta u 35% do 78% slučajeva.

### *Dojke*

ProHance je procijenjen u dva klinička ispitivanja na 327 ženskih bolesnica u dobi od 20 do 79 godina i sumnji na patologiju dojke. Procjene slijepih očitavanja snimaka pri 0,10 mmol/kg (111 bolesnica), 0,20 mmol/kg (109 bolesnica) i 0,30 mmol/kg (107 bolesnica) pokazuju da ProHance u svim dozama daje kontrastno pojačanje patologije dojke u 70% do 92% slučajeva te su dobivene dodatne informacije u 57% do 100% bolesnica (među svim slijepim očitanjima iz 2 ispitivanja).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Modeliranje humane farmakokinetike dobro je opisano pomoću modela bieksponecijalnog raspada. Ion gadoteridola se brzo uklanja iz plazme i eliminira se urinom.

Analiza populacijske farmakokinetike provedena je korištenjem podataka o sustavnoj koncentraciji lijeka-vremena od 79 ispitanika (51 odrasli dobrovoljac uključujući 24 s oštećenom funkcijom bubrega i 28 pedijatrijskih bolesnika) u dobi od 5 do 73 godine nakon intravenske primjene gadoteridola. Simulacijski model pokazao je da se kinetika gadolinija do dobi od 2 godine može opisati modelom s dva odjeljka sa standardnim alometrijskim koeficijentima i kovarijantnim učinkom klirensa kreatinina (koji odražava brzinu glomerularne filtracije) na klirens gadolinija. Vrijednosti farmakokinetičkih parametara (koje se odnose na tjelesnu težinu odrasle osobe) bile su u skladu s fiziologijom za koju se pretpostavljalo da je temelj za distribuciju i eliminaciju lijeka ProHance.

### *Distribucija*

Apsolutni volumen raspodjele (1) bio je manji u mlađih ispitanika, ali je taj učinak uvelike nadoknađen normalizacijom volumena po kg tjelesne težine. Za razliku od normaliziranog klirensa, normalizirani volumen distribucije nije se značajno promijenio s godinama, a pedijatrijske vrijednosti su bile unutar 15% vrijednosti za odrasle bez oštećenja bubrega. Vrijednosti volumena distribucije u plazmi za odrasle osobe bez oštećenja bubrega u kombiniranom skupu podataka iznosile su  $205 \pm 25$  ml/kg. Poluživot distribucije (alfa) za odrasle osobe bez oštećenja bubrega iznosio je  $0,235 \pm 0,119$  sati. Mlađi ispitanici su bili povezani s nižim poluživotom distribucije, za 2-6 godina i 6-12 godina starosti iznosili su 60% odnosno 78% vrijednosti za odrasle bez oštećenja bubrega. Beta poluživot (eliminacija) za odrasle osobe bez oštećenja bubrega iznosio je  $2,00 \pm 0,437$  sati. Mlađi ispitanici bili su povezani s nižim poluživotom eliminacije, za 2-6 godina i 6-12 godina starosti iznosili su 66% vrijednosti za odrasle.

### *Eliminacija*

Vrijednosti klirensa plazme za odrasle osobe bez oštećenja bubrega bile su  $1,38 \pm 0,03$  ml/min/kg. Mlađi ispitanici bili su povezani s višim normaliziranim vrijednostima klirensa, u dobi od 2-6 godina i 6-12 godina, što je iznosilo 169%, odnosno 166% vrijednosti za odrasle bez oštećenja bubrega. Primijenjen je simulacijski pristup kako bi se procijenile posljedice korištenja režima doze mmol/kg u mlađe djece i novorođenčadi. Postojala je tendencija da mlađe dobne skupine imaju koncentracije niže od srednje vrijednosti za odrasle. Otkriveno je da se alfa poluživoti progresivno smanjuju s godinama, dok su beta poluživoti najniži u ispitanika u dobi od oko 2 godine. Najniži alfa poluživot iznosio je 25,5% (muški) i 26,1% (žene) vrijednosti za odrasle bez oštećenja bubrega za ispitanike od 0 do 1 mjesec. Najniži beta (eliminacijski) poluživot iznosio je 78,0% i 78,5% vrijednosti za odrasle bez oštećenja bubrega za ispitanike starosti od 12 do 24 mjeseca. Doziranje lijeka ProHance na temelju tjelesne težine za pedijatrijske ispitanike mlađe od 2 godine daje slične ili niže vrijednosti za AUC i  $C_{max}$  od onih prijavljenih za odrasle i djecu stariju od 2 godine, što potvrđuje da prilagodba doze nije potrebna za ovu pedijatrijsku populaciju.

Prosječno kumulativno izlučivanje mokraćom smanjeno je kod oštećene funkcije bubrega i iznosilo je  $85,8\% \pm 13,4$  injektirane doze 7 dana nakon doziranja u usporedbi s normalnim ispitanicima ( $94,4 \pm 4,8\%$  injektirane doze unutar 24 sata).

Tijekom hemodijalize stopa klirensa gadoteridola bila je usporediva s kreatininom i dušikom ureje u krvi (eng. blood urea nitrogen, BUN). Približno 72% injektirane doze je uklonjeno iz krvi nakon prvog postupka dijalize, 91% nakon drugog postupka dijalize i 98% nakon trećeg.



### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanja jednokratnih doza na miševima i štakorima pokazala su da je maksimalna ne-letalna doza bila 7 mmol/kg odnosno 10 mmol/kg (više od 20 odnosno 30 puta veća od maksimalne kliničke doze od 0,3 mmol/kg).

Neke vakuolne promjene u renalnom kortikalnom epitelu, reverzibilne nakon prestanka liječenja, zabilježene su i u štakora i u pasa u 28-dnevnim ispitivanjima u dozama većim od 0,3 mmol/kg odnosno 1 mmol/kg.

ProHance nije pokazao genotoksične učinke u serijama in vitro i in vivo ispitivanja.

Budući da je ProHance namijenjen za jednokratnu primjenu i da nema genotoksični potencijal, nisu provedena ispitivanja karcinogenosti.

Ispitivanje plodnosti provedeno je na štakorima Sprague Dawley injiciranjem lijeka ProHance u maksimalnim razinama IV doze od 6 mmol/kg/dan. Nakon primjene lijeka ProHance nije dokazan učinak na reproduktivnu funkciju.

ProHance nije imao nepovoljnih učinaka na razvoj embrija ili fetusa, pri dnevnim dozama u kunića najmanje 60 puta, te u štakora najmanje 100 puta preporučene doze za ljude od 0,1 mmol/kg.

Nije dokazana mogućnost da uzrokuje lokalnu iritaciju nakon intraarterijske primjene.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Kalcijev kalteridol.

Trometamol.

Kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (za prilagodbu pH).

Voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Nakon otvaranja, lijek se mora odmah upotrijebiti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočice od 5, 10, 15, 20 i 50 ml (tip I staklo) zatvorene sivim butilnim čepom i aluminijskim zatvaračem. Kutija sadrži 1 bočicu (pojedinačna doza).

Bočice od 15, 20 i 50 ml (tip I staklo) zatvorene sivim butilnim čepom i aluminijskim zatvaračem sa setom za primjenu (štrcaljke za automatski injektor, produžna linija, šiljati i sigurnosni kateter 20G). Kutija sadrži 1 bočicu (pojedinačna doza) i set za primjenu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Naljepnica za praćenje mora se odlijepiti s bočice te nalijepiti na bolesnikov karton kako bi se osigurao točan zapis o upotrijebljenom kontrastnom sredstvu koje sadrži gadolinij. Također je potrebno zabilježiti i primijenjenu dozu. Ako se koristi elektronički zdravstveni karton, u bolesnikov karton moraju biti uneseni naziv lijeka, broj serije i doza.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Upotrijebljene bočice se moraju uništiti u skladu sa standardnim postupcima koji se primjenjuju na kontrastna sredstva za oslikavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-668102412

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. lipnja 2019.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. travnja 2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

18.04.2024.