

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ProHance 0,5 mmol/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține 279,3 mg gadoteriol (echivalent la 0,5 mmol/ml)

Excipient cu efect cunoscut: acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per seringă, adică practic "nu conține sodiu".

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (IV) în seringă preumplută.

Soluție limpede, incoloră până la gălbuie, fără particule vizibile.

pH-ul soluției este cuprins între 6,5 și 8,0 și osmolalitatea acesteia este de 630 mOsmol / kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ă

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

ProHance este indicat la adulți, adolescenți și copii, în vederea îmbunătățirii contrastului în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la nivel cerebral, al coloanei vertebrale și măduvei spinării

ProHance poate fi, de asemenea, utilizat pentru imagistica prin rezonanță magnetică a patologiilor întregului corp.

Acesta permite vizualizarea structurilor anatomice sau a leziunilor anormale și ajută la diferențierea dintre țesuturile sănătoase și cele patologice.

ProHance va fi utilizat doar în cazurile în care informația diagnostică este esențială și nu este disponibilă cu imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) fără substanță de contrast.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Se utilizează cea mai mică doză care oferă suficient contrast în scop diagnostic. Calculul dozei va fi bazat pe greutatea corporală a pacientului și nu trebuie să depășească doza per kilogram greutate corporală detaliată în această secțiune.

Doza recomandată la adulți și copii este de 0,1 mmol/kg din soluția de 0,5 mmol/ml (0,2 ml/kg)

În cazuri excepționale, precum confirmarea unicității unei metastaze sau detectarea unei tumori leptomeningeale, se poate administra o a doua injecție de 0,2 mmol/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

ProHance trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut/1,73 m) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informația diagnostică este esențială și nu poate fi obținută prin IRM fără substanță de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea ProHance este necesară, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg corp. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei proceduri imagistice. Din cauza lipsei de informații privind administrările repetate, administrarea ProHance nu trebuie repetată la un interval mai mic de 7 zile.

Nou-născuți cu vârsta până la 4 săptămâni și sugari cu vârsta până la 1 an

Din cauza funcției renale imature la nou-născuții cu vârsta până la 4 săptămâni și a sugarilor cu vârsta până la 1 an, ProHance trebuie utilizat la acești pacienți doar după o evaluare atentă la o doză care să nu depășească 0,1 mmol/kg corp. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei proceduri imagistice. Din cauza lipsei de informații privind administrările repetate, administrarea ProHance nu trebuie repetată la un interval mai mic de 7 zile.

Investigațiile IRM ale întregului corp nu sunt indicate la sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni.

Vârstnici (65 de ani și peste)

Nu se consideră necesară nici o ajustare a dozei. În cazul pacienților vârstnici trebuie procedat cu precauție (vezi pct. 4.4)

Mod de administrare

ProHance se folosește pe cale intravenoasă în doză unică.

- Pentru a garanta injectarea completă a substanței de contrast, injectarea trebuie urmată de administrarea unui bolus de 5 ml de soluție de clorură de sodiu 9 g/l
- Procedura imagistică trebuie efectuată în interval de o oră de la momentul injectării.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

A se administra doar pe cale intravenoasă.

Asigurați-vă că injectarea este strict intravenoasă; în caz de extravazare, pot fi observate reacții locale de intoleranță, necesitând tratament local uzual.

A nu se utiliza pe cale intratecală.

Indiferent de doza injectată, există riscul de hipersensibilitate.

Atenționări

Toate substanțele de contrast pentru IRM pot provoca reacții de hipersensibilitate minore sau majore, care pot pune în pericol viața. Acestea pot fi imediate (sub 60 de minute) sau întârziate (până la 7 zile). Reacțiile anafilactice sunt imediate și pot duce la deces. Sunt independente de doză, pot apărea la prima administrare a medicamentului și sunt adesea imprevizibile.

Riscul unei reacții majore impune accesul imediat la echipamente și resurse de urgență necesare susținerii funcțiilor vitale (inclusiv un cărucior de urgență).

În cazul apariției reacțiilor, pacienții trebuie să beneficieze imediat de verificare imunologică și un consult alergologic de specialitate după cel puțin 4 săptămâni.

Pacienții care au prezentat în trecut o reacție la o substanță de contrast pentru IRM dintr-un medicament care conține gadoliniu, având antecedente alergice, reacții la medicație sau hipersensibilitate au un risc crescut de a prezenta o reacție nouă în caz de re-administrare a aceluiași medicament sau posibil la alt medicament, fiind astfel considerați pacienți cu risc.

Șocul anafilactic a fost raportat rar în cazul ProHance.

Precauții pentru utilizare

Hipersensibilitate la substanțele de contrast pentru IRM

Înainte de procedura imagistică

- se identifică pacienții cu risc pe baza anamnezei despre istoricul medical.

Pentru pacienții cu nivelul cel mai ridicat de risc de reacții de intoleranță (intoleranță cunoscută la o substanță de contrast) a fost propusă terapia cu corticosteroizi și antihistaminice H1. Acestea nu pot însă preveni apariția șocului anafilactic grav sau letal.

Pe parcursul procedurii imagistice este necesară:

- monitorizare medicală
- menținerea unei căi de acces venoase

După procedura imagistică:

- După administrarea substanței de contrast, pacientul trebuie să rămână sub observație medicală cel puțin 30 de minute, deoarece majoritatea reacțiilor adverse grave apar în acest interval.
- Pacientul trebuie informat asupra posibilității apariției reacțiilor întârziate (până la 7 zile) (conform pct. 4.8).

Insuficiență renală

Înainte de administrarea de ProHance este recomandat ca pacienții cu risc și vâstnicii să fie investigați pentru disfuncție renală folosind teste de laborator.

Au fost raportate cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociată cu folosirea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu la pacienții cu insuficiență renală acută sau cronică (RFG < 30 ml/minut/1,73 m²). Pacienții cu transplant hepatic prezintă un risc deosebit, deoarece incidența insuficienței renale acute este mare în acest grup. Deoarece există posibilitatea ca FSN să apară în cazul utilizării ProHance, acesta trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și doar dacă informația diagnostică este esențială și nu poate fi obținută prin IRM fără substanță de contrast.

Hemodializa la scurt timp după administrarea de ProHance poate fi utilă pentru eliminarea ProHance din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei pentru prevenirea NSF la pacienții care nu sunt deja în curs de hemodializă.

Nou-născuți și sugari

Din cauza funcției renale imature la nou-născuții cu vârsta până la 4 săptămâni și a sugarilor cu vârsta până la 1 an, ProHance trebuie utilizat la acești pacienți doar după o evaluare atentă.

Vârstnici

Clearance-ul renal al gadoteridolului poate fi scăzut la vârstnici, este deosebit de importantă evaluarea pacienților cu vârsta de 65 de ani sau mai mare pentru a evidenția o eventuală disfuncție.

Afecțiuni ale sistemului nervos central

La pacienții care suferă de epilepsie sau leziuni cerebrale, probabilitatea de apariție a convulsiilor în timpul examinării poate fi crescut. Sunt necesare precauții la examinarea acestor pacienți (de exemplu, monitorizarea pacientului) și acces la echipament și medicamente pentru tratamentul rapid al eventualelor convulsii.

Excipienți cu efecte de menționat

Acest medicament conține sodiu. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per seringă preumplută, poate fi considerat practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Combinatii la care trebuie procedat cu atenție

Beta-blocantele, substanțele vasoactive, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii receptorilor de angiotensină: Aceste medicamente duc la scăderea eficacității mecanismului cardiovascular de compensare a tulburărilor tensiunii arteriale, medicul trebuie informat înainte de injectarea complexului de gadolinu și trebuie să aibă acces la resurse de susținere a funcțiilor vitale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind administrarea de gadoteridol la femeile gravide. Studiile efectuate la animale nu au arătat efecte nocive, directe sau indirecte asupra reproducerii (vezi pct. 5.3). ProHance nu trebuie utilizat la femeile gravide; numai examinările absolut necesare trebuie efectuate în timpul sarcinii, când beneficiul probabil depășește în mod clar riscul pentru mamă și făt.

Alăptarea

Substanțele de contrast care conțin gadolinu sunt excretate în laptele matern în cantități foarte mici (vezi pct. 5.3). La doze clinice, nu se anticipează nici reacție la sugari, datorită dozei mici excretate în laptele matern și a absorbției intestinale reduse. Continuarea alăptării pe o perioadă de 24 de ore după administrare sau oprirea administrării de ProHance sunt la discreția medicului și a mamei care alăptează.

Fertilitate

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității în timpul studiului de fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Bazat pe datele farmacocinetice și farmacodinamice, nicio influență sau o influență neglijabilă sunt de așteptat asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

În studii clinice realizate pe un număr de 2827 de pacienți, 6,3% din aceștia au prezentat reacții adverse asociate cu administrarea de ProHance.

Reacțiile adverse asociate cu ProHance sunt în general ușoare spre moderate ca intensitate, și tranzitorii.

Reacțiile adverse cel mai des întâlnite la administrarea de ProHance, de la lansarea acestuia pe piață au fost reprezentate de greață.

În timpul reacțiilor de hipersensibilitate, cel mai des întâlnite reacții au fost la nivelul pielii, care pot fi localizate, extinse sau generalizate. Aceste reacții apar în general imediat (în timpul injectării sau în ora următoare acesteia) sau în unele cazuri întârziate (o oră până la câteva zile după injectare).

Reacțiile imediate la nivelul pielii implică una sau mai multe reacții, cu debut concomitent sau succesiv, în mod uzual implicând reacții la nivelul pielii, reacții respiratorii și/sau cardiovasculare, fiecare dintre ele putând fi un semn al debutului unei stări de șoc, care conduce foarte rar la deces.

Cazuri izolate de fibroză sistemică nefrogenă (FNS) au fost raportate în cazul ProHance la pacienții la care au fost administrate concomitent alte substanțe de contrast care conțineau gadoliniu (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
	Categorie de frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare: reacție anafilactică*
Tulburări psihice	Rare: anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente: cefalee, amețeli, parestezie, disgeuzie Rare: convulsii, coordonare anormală, deficit mental Cu frecvență necunoscută: comă, reacție vasovagală**, pierderea cunoștinței
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: secreție lacrimală crescută
Tulburări acustice și vestibulare	Rare: tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente: ritm cardiac crescut Rare: tulburări de ritm sinusal Cu frecvență necunoscută: stop cardiac
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente: hipotensiune arterială, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare: laringospasm, dispnee, tuse, rinită, apnee, stridor Cu frecvență necunoscută: stop respirator, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: greață Mai puțin frecvente: vărsături, xerostomie Rare: diaree, durere abdominală, edem al limbii, prurit oral, gingivită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente: prurit, urticaria, erupție cutanată tranzitorie

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
	Categorie de frecvență
	Rare: edem al feței Cu frecvență necunoscută: FSN, angioedem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare: rigiditate musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută: insuficiență renală acută***
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: durere la nivelul locului de injectare, reacție la nivelul locului de injectare (inclusiv datorită extravazării medicamentului), astenie Rare: febră, durere toracică

*Reacții anafilactice

La fel ca în cazul altor chelați de gadoliniu, au fost raportate reacții anafilactice/anafilactoide/de hipersensibilitate și în cazul ProHance. Aceste reacții se manifestă în diferite grade de severitate, incluzând șocul anafilactic și decesul. Implică unul sau mai multe sisteme ale corpului, cel mai adesea sistemul respirator, cardiovascular și/sau cutanat și al mucoaselor. Simptomele raportate frecvent includ senzație de constricție a gâtului, iritație a gâtului, dispnee, disconfort toracic, senzație de căldură, disfație, senzație de arsură, edem al faringelui sau al laringelui și hipotensiune arterială.

**Reacții vasovagale

Reacții vasovagale, în cazuri rare conducând la sincopă vasovagală, au fost raportate în timpul sau imediat după administrarea de ProHance. Tulburarea este adesea legată de stres emoțional sau stimuli dureroși/neplăcuți (de exemplu, înțepătura pentru administrarea IV). Simptomele observate frecvent includ greață, amețeală și diaforeză.

În cazurile severe în care există posibilitatea apariției sincopei, pacienții prezintă paloare și diaforeză cu stare alterată de cunoștință și bradicardie. Suplimentar, pacienții pot adesea prezenta aprehensiune, neliniște, slăbiciune și hipersecreție salivară. Recunoașterea corectă a acestei reacții și diagnosticul diferențial cu o reacție de hipersensibilitate este esențială pentru a putea aplica măsurile terapeutice adecvate pentru a reduce stimularea vagală.

***Insuficiență renală acută

Cazuri de insuficiență renală acută au fost raportate la pacienții cu insuficiență renală severă preexistentă.

Copii și adolescenți

Frecvența, natura și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt similare cu cele observate la adulți. Cu toate acestea, datele provin dintr-un singur studiu pediatric care a inclus 103 copii între 6 luni și 20 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

În cazul unei doze foarte mari, pierderile de apă și electroliți trebuie compensate prin rehidratare adecvată. Funcția renală trebuie monitorizată pentru cel puțin 3 zile.

ProHance poate fi eliminat din corp prin hemodializă. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat că hemodializa este o terapie adecvată pentru prevenirea fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: substanță de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică, codul ATC: V08CA04

Gadoteridolul este o substanță de contrast paramagnetică, non-ionică utilizată în imagistica prin rezonanță magnetică.

Gadoteridolul, plasat într-un câmp magnetic, reduce timpul de relaxare longitudinal al regiunilor țintă. La dozele recomandate, acest efect este în mod deosebit sensibil la imagini ponderate în timpul de relaxare T1.

- osmolalitate: 630 mOsm/kg
- vâscozitate la 20 °C: 2 mPa-S

Sistem nervos central

ProHance a fost evaluat în trei studii clinice la un total de 562 adulți (298 bărbați, 264 femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 87 de ani, care au avut o indicație pentru IRM de patologie intracraniană sau spinală. Toți pacienții au primit o singură doză intravenoasă de ProHance de 0,1 mmol/kg. Creșterea contrastului a fost observată în toate studiile pentru cel puțin 70% dintre pacienții cu patologie cerebrală și pentru cel puțin 57% cu patologia spinală. Informații suplimentare prin injectare de substanță de contrast, au fost obținute pentru 43% până la 76% dintre pacienții cu tumori cerebrale sau la nivel vertebral. Diagnosticările au fost modificate de la imagini pre-contrast la imagini postcontrast în 54% -84% din cazurile de afecțiuni cerebrale și de la 33% la 76% pentru patologia coloanei vertebrale.

Un studiu a fost realizat pentru a evalua eficacitatea dozei mari (0,3 mmol/kg administrat ca două injecții cumulative de 0,1 mmol/kg + 0,2 mmol/kg) ProHance în imagistica MR a metastazelor cerebrale la 67 de pacienți. Atât valorile imaginilor detectabile, cât și cele nedetectabile ale imaginilor au confirmat un număr semnificativ mai mare de leziuni metastatice detectate la o doză de 0,3 mmol/kg, comparativ cu doza de 0,1 mmol/kg. Au fost obținute informații suplimentare privind diagnosticul în ceea ce privește numărul de leziuni, îmbunătățirea vizualizării leziunilor și o mai bună definiție a limitelor leziunii cu 0,3 mmol/kg în 64% până la 78% din cazuri, în funcție de medicul imagist.

ProHance a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu clinic pe 103 copii (54 de băieți și 49 de fete) cu vârsta cuprinsă între 2 și 20 de ani, care au avut o indicație pentru RMN la nivel cerebral sau al coloanei vertebrale. ProHance a fost administrat într-o singură doză de 0,1 mmol/kg. Îmbunătățirea RMN a fost

observată la aproximativ 60% din scanări, iar informații suplimentare privind diagnosticul au fost obținute în 30-95% din scanări.

Cap și gât

ProHance a fost evaluat la o doză de 0,10 mmol/kg în două studii de interpretare, în orb, într-un total de 133 adulți (74 bărbați, 59 femei) cu vârsta cuprinsă între 19 și 76 de ani care au prezentat o indicație pentru RMN extracranian sau extraspinal. În aproximativ 75-82% din scanări s-a evidențiat o creștere a contrastului. În 45-48% dintre scanările cu soluția de contrast injectată au fost furnizate informații suplimentare privind diagnosticul.

Patologia bolilor musculo-scheletice și ale țesuturilor moi

Un studiu a fost efectuat pe 174 de pacienți (107 bărbați, 66 femei, 1 lipsă) cu vârsta cuprinsă între 11 și 83 de ani, suspecți de patologie musculo-scheletică sau de țesuturi moi (tumori primare sau secundare și boli inflamatorii non-acute). Pentru analiza eficacității imagistice, 137 pacienți au fost expuși la 0,10 mmol/kg, iar 56 pacienți au fost expuși la 0,30 mmol/kg (în principal tumori primare sau secundare, poliartrită reumatoidă și boală inflamatorie non-acute). Rezultatele indică faptul că imagistica statică și dinamică la o doză de 0,10 sau 0,30 mmol/kg oferă informații suplimentare privind diagnosticul la un număr semnificativ de pacienți, comparativ cu imaginile pre-doză cuprinse între 16% și 82% pentru imagistica statică și 11% până la 95% pentru imaginile dinamice (toți “medicii imagiști”).

Ficat

ProHance a fost evaluat într-un studiu cu 201 de pacienți adulți (102 bărbați și 91 femei) cu vârsta cuprinsă între 18 și 91 de ani suspecți de a avea patologie hepatică focală. Evaluările neclare ale medicilor imagiști au indicat imagini post-doză care furnizează informații suplimentare privind diagnosticul, în 31% până la 68% dintre cazuri în comparație cu imaginile pre-doză. Diagnosticul a fost modificat prin injectare de soluție de contrast pentru 35% până la 78% din cazuri.

Sân

ProHance a fost evaluat în două studii clinice la 327 de pacienți de sex feminin cu vârsta cuprinsă între 20 și 79 de ani și cu suspiciune de patologie de sân. Evaluările neclare ale medicilor imagiști ale imaginilor la 0,10 mmol/kg (111 pacienți), 0,20 mmol/kg (109 pacienți) și 0,30 mmol/kg (107 pacienți) arată că ProHance la toate dozele a adus o creștere a contrastului patologiei mamare la 70% din cazuri și au furnizat informații suplimentare obținute în proporție de 57% până la 100% dintre pacienți (la toți medicii imagiști, din cele 2 studii, care au evaluat „în orb”).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Modelarea farmacocineticii umane a fost bine descrisă folosind un model biexponențial de dezintegrare. Gadoteridolul este eliminat rapid din plasmă și este eliminat în urină.

O analiză farmacocinetică populațională a fost efectuată pe baza concentrației de medicament sistemice folosind date de la 79 subiecți (51 de voluntari adulți incluzând 24 cu funcție renală afectată și 28 de pacienți pediatrici) în vârstă de 5 până la 73 ani după administrarea intravenoasă de gadoteridol. Modelul de simulare a arătat că cinetica gadolinului până la vârsta de 2 ani poate fi descrisă printr-un model cu două compartimente cu coeficienți alometrici standard și un efect covariat al clearance-ului creatininei (reflectând rata de filtrare glomerulară) asupra clearance-ului gadolinium. Valorile parametrilor farmacocinetici (raportate la greutatea corporală a adulților) au fost în concordanță cu fiziologia presupusă a se baza la distribuția și eliminarea ProHance.

Distribuție

Volumul de distribuție absolută (L) a fost mai mic pentru subiecții mai tineri, dar acest efect a fost în mare parte compensat prin normalizarea volumului pe kg de greutate corporală. Spre deosebire de clearance-ul normalizat, volumul de distribuție normalizat nu s-a schimbat foarte mult odată cu vârsta, valorile

pediatrice fiind în limita a 15% din valorile adulților cu insuficiență renală. Valorile volumului de distribuție a plasmei pentru adulții cu insuficiență renală din setul de date combinat au fost de 205 ± 25 ml/kg. Timpul de înjumătățire (alfa) pentru adulții cu insuficiență renală a fost de $0,235 \pm 0,119$ ore. Subiecții mai tineri au fost asociați cu un timp de înjumătățire mai mic, cu vârste cuprinse între 2-6 ani și între 6 și 12 ani, fiind de 60%, respectiv 78%, pentru valorile adulților cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (beta) pentru adulții cu insuficiență renală a fost de $2,00 \pm 0,437$ ore. Subiecții mai tineri au fost asociați cu un timp de înjumătățire mai scăzut, cu vârste cuprinse între 2 și 6 ani și cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani fiind de 66% din valorile adulților.

Eliminare

Valorile clearance-ului plasmatic pentru adulții cu insuficiență renală au fost de $1,38 \pm 0,03$ ml/minut/kg. Subiecții mai tineri au fost asociați cu valori normale mai ridicate ale clearance-ului, cu vârste de 2-6 ani și cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani fiind de 169%, respectiv 166% din valorile adulților non-renali. O abordare de simulare a fost utilizată pentru a evalua consecințele utilizării unui regim de administrare a unei doze de 1 mmol pe kg la copiii mai mici și la nou-născuți. A existat o tendință pentru grupurile mai tinere de vârstă să aibă concentrații mai mici decât valoarea medie pentru adulți. Timpii de înjumătățire alfa s-au scăzut progresiv odată cu vârsta, în timp ce timpul de înjumătățire plasmatică beta a fost cel mai scăzut pentru subiecții de aproape doi ani. Cel mai scăzut timp de înjumătățire plasmatică alfa a fost de 25,5% (masculin) și 26,1% (feminin) pentru valorile pentru adulți cu insuficiență renală pentru subiecții de la 0 la 1 lună. Cel mai scăzut timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 78,0 și 78,5% din valorile pentru adulți cu insuficiență renală la subiecți cu vârsta cuprinsă între 12 și 24 de luni. Utilizarea dozării bazate pe greutate pentru ProHance la subiecții pediatrici sub 2 ani oferă valori similare sau mai mici față de valorile ASC și C_{max} cu cele raportate la adulți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani, susținând că nu este necesară ajustarea dozei pentru această populație pediatrică.

Excreția medie cumulativă urinară a fost redusă ca o funcție a insuficienței renale și a reprezentat $85,8\% \pm 13,4$ din doza injectată la 7 zile după administrare, comparativ cu cea a subiecților normali ($94,4 \pm 4,8\%$ din doza injectată în 24 de ore).

În timpul hemodializei, rata de clearance a gadoteridolului a fost comparabilă cu cea a creatininei și azotului de uree din sânge (BUN). Aproximativ 72% din doza injectată a fost eliminată din sânge după prima sesiune de dializă, 91% după a doua și 98% după cea de-a treia.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile cu doză unică la șoarece și șobolan au arătat că doza maximă neletală a fost de 7 mmol/kg și respectiv 10 mmol/kg (mai mult de 20 și de 30 de ori doza clinică maximă de 0,3 mmol/kg).

Unele modificări vacuolative ale epiteliului cortical renal, reversibile după întreruperea tratamentului, au fost observate atât la șobolan cât și la câine în studiile de 28 de zile, în doze mai mari de 0,3 mmol/kg și, respectiv, 1 mmol/kg.

ProHance nu a prezentat efecte genotoxice într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*.

Întrucât ProHance se administrează în doză unică și nu are nici un potențial genotoxic, nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea.

Studiul de fertilitate a fost efectuat la șobolan SD folosind injectarea ProHance la doze maxime de doză de 6 mmol/kg/zi. Nu a fost demonstrat niciun efect asupra funcției de reproducere după administrarea ProHance.

ProHance nu a exercitat efecte nedorite asupra dezvoltării embrionare sau fetale, la doze zilnice la iepure de cel puțin 60 de ori și la șobolan de cel puțin 100 ori doza recomandată la om de 0,1 mmol/kg.

Nu s-a demonstrat potențialul de a provoca iritații locale după administrarea intra-arterială.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Calteridol de calciu.

Trometamol.

Acid clorhidric sau hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului).

Apă pentru preparate injectabile.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschidere, medicamentul trebuie utilizat imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra sub temperaturi de 30°C în ambalajul original protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringi preumplute de 10, 15 și 17 ml, compuse dintr-un cilindru de sticlă de tip I, un dop de elastomer cu piston, un capac din polipropilenă elastomerică și un dispozitiv de blocare din policarbonat transparent. Cutia conține o seringă preumplută.

Seringi preumplute de 15 și 17 ml sticlă de tip I cu dispozitive de administrare pentru injectare manuală (seringă, conector, dispozitiv de găurire și cateter de siguranță 20 G). Cutia conține o seringă cu set administrativ.

Seringă preumplută de 15 și 17 ml în sticlă de tip I cu dispozitive de administrare pentru injectare automată (seringă, vârf conector și cateter securizat 20 G). Cutie cu 1 seringă cu set administrativ.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eticheta detașabilă de localizare aflată pe seringă preumplută ar trebui lipită pe fișa pacientului pentru a permite informarea exactă despre substanța de contrast cu gadolinu utilizată. Doza administrată trebuie de asemenea înregistrată. În cazul fișelor de pacient electronice, numele medicamentului, seria și doza trebuie înregistrate.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Seringile preumplute utilizate trebuie distruse în conformitate cu procedurile standard aplicabile mediilor de contrast imagistice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bracco Imaging s.p.a.
Via Egidio Folli 50
20134 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11934/2019/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019