

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ProHance 0,5 mmol/ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 279,3 mg γαδοτεριδόλης (που ισοδυναμεί με 0,5 mmol γαδοτεριδόλης)

Έκδοχο με γνωστή δράση: αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol (23 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια.

Το pH του διαλύματος είναι 6,5 έως 8,0 και η οσμωμοριακότητα 630 mOsmol/kg.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιείται μόνο για διαγνωστικούς σκοπούς.

Το ProHance ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας για την:

- Ενίσχυση της απεικόνισης με μαγνητική τομογραφία (MRI) της κεφαλής, της σπονδυλικής στήλης και του νωτιαίου μυελού.

Το ProHance μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για εξέταση παθολογικών καταστάσεων σε ολόκληρο το σώμα με μαγνητική τομογραφία. Επιτρέπει τη απεικόνιση ανατομικών δομών ή βλαβών και βοηθά στην διάκριση ανάμεσα σε υγιείς και παθολογικούς ιστούς.

Το ProHance πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση που παρέχει επαρκή ενίσχυση για διαγνωστικούς σκοπούς. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους που καθορίζεται σε αυτήν την παράγραφο.

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και παιδιά είναι 0,1 mmol/kg από το 0,5 mmol/mL διάλυμα (0,2 mL/kg).

Σε ορισμένες ειδικές περιπτώσεις όπως για την επιβεβαίωση της μοναδικότητας μίας μετάστασης ή την ανίχνευση λεμφογενών όγκων, μία δεύτερη ένεση 0,2mmol.kg μπορεί να χορηγηθεί.

##### Ειδικοί πληθυσμοί:

##### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

Το ProHance θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος

μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του ProHance είναι απαραίτητη, η δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από μία δόση κατά τη διάρκεια μίας απεικόνισης. Λόγω έλλειψης πληροφοριών σε επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις, οι ενέσεις του ProHance δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός και αν το διάστημα μεταξύ των ενέσεων είναι τουλάχιστον 7 ημέρες.

#### Νεογνά ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων και βρέφη ηλικίας μέχρι 1 έτους

Λόγω της μη ολοκληρωμένης νεφρικής λειτουργίας σε νεογνά ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων και βρέφη ηλικίας μέχρι 1 έτους, το ProHance θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική μελέτη σε δόση που να μην υπερβαίνει το 0,1 mmol/kg σωματικού βάρους. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται πάνω από μία δόση κατά τη διάρκεια μίας απεικόνισης. Λόγω έλλειψης πληροφοριών σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση, οι εγχύσεις του ProHance δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός και εάν το διάστημα μεταξύ των εγχύσεων είναι τουλάχιστον 7 ημέρες. Η χρήση για MRI ολόκληρου του σώματος δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 μηνών.

#### Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν θεωρείται απαραίτητη η ρύθμιση της δοσολογίας. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Τρόπος χορήγησης

Το ProHance χορηγείται μέσω της ενδοφλέβιας οδού ως μονή δόση.

- Για να εξασφαλιστεί η χορήγηση της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί, η ένεση πρέπει να ακολουθείται από έκπλυση με χορήγηση 5 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 g/L.
- Η διαδικασία απεικόνισης πρέπει να πραγματοποιείται εντός μίας ώρας από την ένεση.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Να χορηγείται μόνο μέσω της ενδοφλέβιας οδού.

Να εξασφαλίσετε ότι η ένεση είναι αυστηρά ενδοφλέβια. Σε περίπτωση εξαγγείωσης, μπορεί να παρατηρηθούν τοπικές αντιδράσεις δυσανεξίας, οι οποίες απαιτούν την συνήθη φροντίδα.

Να μην χορηγείται μέσω της ενδορραχιαίας οδού.

Ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση, υπάρχει κίνδυνος υπερευαισθησίας.

#### Προειδοποιήσεις

Όλα τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την ενίσχυση της MRI μπορεί να προκαλέσουν ήσσονος ή μείζονος σημασίας αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Μπορεί να είναι άμεσες (λιγότερο από 60 λεπτά) ή καθυστερημένες (έως και 7 ημέρες). Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι άμεσες και μπορεί να οδηγήσουν σε θάνατο. Είναι ανεξάρτητες της δόσης, μπορεί να συμβούν κατά την πρώτη χορήγηση του προϊόντος και συχνά δεν μπορούν να προβλεφθούν.

Ο κίνδυνος αναφυλακτικής αντίδρασης καθιστά αναγκαίο να υπάρχει άμεση πρόσβαση σε μέσα απαραίτητα για την υποστήριξη έκτακτης ανάγκης (συμπεριλαμβανομένου του φορείου έκτακτης ανάγκης).

Σε περίπτωση αντίδρασης, οι ασθενείς θα πρέπει να επωφελούνται από έναν άμεσο ανοσολογικό έλεγχο και εξειδικευμένο αλλεργιολογικό έλεγχο μετά από τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Ασθενείς που έχουν ήδη εμφανίσει κάποια αντίδραση κατά τη διάρκεια προηγούμενης χορήγησης σκιαγραφικού παράγοντα για MRI που περιέχει γαδολίνιο ή που έχουν ιστορικό αλλεργιών, αντιδράσεων σε φάρμακα ή προβλήματα υπερευαισθησίας, έχουν αυξημένο κίνδυνο άλλης αντίδρασης σε περίπτωση εκ νέου χορήγησης του ίδιου προϊόντος ή πιθανώς άλλου προϊόντος και επομένως θεωρούνται ασθενείς σε κίνδυνο.

Αναφυλακτικό σοκ με το ProHance έχει αναφερθεί σπάνια.

#### Προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Υπερευαισθησία σε σκιαγραφικούς παράγοντες για MRI

Πριν τη διαδικασία:

- Προσδιορίστε τους ασθενείς σε κίνδυνο μέσω μίας λεπτομερούς συνέντευξης αναφορικά με το ιατρικό ιστορικό τους.
- Τα κορτικοστεροειδή και τα H1 αντισταμινικά έχουν προταθεί ως προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με την υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης αντίδρασης δυσανεξίας (γνωστή και ως δυσανεξία σε σκιαγραφικό παράγοντα). Ωστόσο, δεν εμποδίζουν την εμφάνιση σοβαρού ή θανατηφόρου αναφυλακτικού σοκ.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, είναι απαραίτητο να παρέχεται:

- ιατρική παρακολούθηση,
- διατήρηση φλεβικής πρόσβασης.

Μετά τη διαδικασία:

- Μετά τη χορήγηση ενός σκιαγραφικού παράγοντα, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον 30 λεπτά, επειδή η πλειοψηφία των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίζονται εντός αυτού του χρονικού διαστήματος.
- Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για την πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένων αντιδράσεων (έως 7 ημέρες) (βλ. παράγραφο 4,8).

##### Μειωμένη νεφρική λειτουργία

**Πριν από τη χορήγηση του ProHance, συνιστάται να εξετάζονται οι ασθενείς σε κίνδυνο και οι ηλικιωμένοι για νεφρική δυσλειτουργία κάνοντας εργαστηριακούς ελέγχους.**

Υπάρχουν αναφορές για εμφάνιση νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF), η οποία σχετίζεται με τη χρήση μερικών σκιαγραφικών παραγόντων που περιέχουν γαδολίνιο, σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ή GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση ήπατος βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο καθώς η πιθανότητα να προκύψει οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι υψηλή σε αυτή την ομάδα. Επειδή υπάρχει η πιθανότητα NSF να συμβεί με το ProHance, θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που βρίσκονται σε περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος μόνο μετά από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους και αν η διαγνωστική πληροφόρηση είναι απαραίτητη και δεν παρέχεται με μη σκιαγραφική απεικόνιση MRI.

Αιμοδιάλυση σύντομα μετά τη χορήγηση του ProHance ίσως να είναι χρήσιμη στην απομάκρυνση του ProHance από το σώμα.

Δεν υπάρχουν αποδείξεις να υποστηρίζουν την έναρξη αιμοδιάλυσης για την αποτροπή ή τη θεραπεία του NSF σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται ήδη σε αιμοδιάλυση.

##### Νεογνά και βρέφη

Λόγω της μη ολοκληρωμένης νεφρικής λειτουργίας σε νεογνά ηλικίας μέχρι 4 εβδομάδων και βρέφη ηλικίας μέχρι 1 έτους, το ProHance θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο μετά από προσεκτική μελέτη.

##### Ηλικιωμένοι

Καθώς η νεφρική κάθαρση της γαδοτεριδόλης μπορεί να ελαττωθεί στους ηλικιωμένους, είναι

ιδιαίτερα σημαντικό να εξετάζονται οι ασθενείς 65 ετών και άνω για νεφρική δυσλειτουργία.

#### Διαταραχές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Σε ασθενείς με επιληψία ή εγκεφαλική βλάβη η πιθανότητα εμφάνισης σπασμών κατά την εξέταση αυξάνεται. Η ιατρική παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι απαραίτητη κατά την διαδικασία. Ο εξοπλισμός και τα φαρμακευτικά προϊόντα που απαιτούνται για τη γρήγορη αντιμετώπιση των πιθανών σπασμών θα πρέπει να είναι διαθέσιμα.

#### Εκδοχα με σημαντική δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει νάτριο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Συνδυασμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη

β-αποκλειστές, αγγειοδραστικές ουσίες, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης:

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα οδηγούν σε πτώση της αποτελεσματικότητας των μηχανισμών καρδιαγγειακής αντιστάθμισης των διαταραχών της αρτηριακής πίεσης: ο γιατρός θα πρέπει να ενημερωθεί πριν από την ένεση του συμπλέγματος γαδολίνιου και να έχει διαθέσιμα υποστηρικτικά μέσα.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της γαδοτεριδόλης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις στην αναπαραγωγή (βλ. παράγραφο 5.3). Το ProHance δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Μόνο οι εξετάσεις που είναι απολύτως απαραίτητες θα πρέπει να διενεργούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όταν το πιθανό όφελος υπερτερεί σαφώς του κινδύνου για τη μητέρα και το έμβρυο.

#### Θηλασμός

Οι απεικονιστικοί παράγοντες που περιέχουν γαδολίνιο απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες (βλ. παράγραφο 5.3). Σε κλινικές δόσεις, δεν προβλέπονται επιπτώσεις στο νεογνό λόγω της μικρής ποσότητας που εκκρίνεται στο γάλα και της μικρής απορρόφησης από το γαστρεντερικό. Η συνέχιση του θηλασμού ή η διακοπή του ProHance για περίοδο 24 ωρών μετά τη χορήγηση, θα πρέπει να είναι στη διακριτικότητα του γιατρού και της θηλάζουσας μητέρας.

#### Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα κατά τις μελέτες γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ProHance δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε κλινικές μελέτες σε 2.827 ασθενείς, 6,3% των ασθενών εμφάνισαν μία ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη χορήγηση του ProHance.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση του ProHance είναι γενικά ήπιες ή μέτριες σε ένταση και παροδικές.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια που εμφανίζεται συχνότερα κατά τη χορήγηση του ProHance από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά είναι η ναυτία.

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι εντοπισμένες, εκτεταμένες ή γενικευμένες. Αυτές οι αντιδράσεις συνήθως είναι άμεσες (κατά τη διάρκεια της ένεσης ή εντός μίας ώρας μετά την χορήγηση της ένεσης) ή μερικές φορές καθυστερημένες (μία ώρα έως λίγες ημέρες μετά την ένεση).

Οι άμεσες δερματικές αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν έναν ή περισσότερους τύπους δερματικών, αναπνευστικών ή/και καρδιαγγειακών αντιδράσεων, που εμφανίζονται ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Κάθε μία από αυτές μπορεί να είναι το πρώτο σημάδι μιας κατάστασης σοκ, η οποία πολύ σπάνια εξελίσσεται σε θάνατο.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF) με το ProHance σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκαν άλλοι σκιαγραφικοί παράγοντες που περιέχουν γαδολίνιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
	Κατηγορία Συχνότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση*
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες: ανησυχία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές: πονοκέφαλοι, αίσθημα ζάλης, παραισθησία, δυσγευσία Σπάνιες: σπασμοί, μη φυσιολογικός συντονισμός, ψυχική διαταραχή Μη γνωστές: κόμα, αγγειοπνευμονογαστρική αντίδραση**, απώλεια συνείδησης
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές: αυξημένες δακρυϊκές εκκρίσεις
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Σπάνιες: εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: αυξημένος καρδιακός ρυθμός Σπάνιες: προβλήματα κομβικού ρυθμού Μη γνωστές: καρδιακή ανακοπή
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση, αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Σπάνιες: λαρυγγόσπασμος, δύσπνοια, βήχας, ρινίτιδα, άπνοια, συριγμός Μη γνωστές: αναπνευστική ανακοπή, πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: ναυτία Όχι συχνές: έμετος, ξηροστομία Σπάνιες: διάρροια, κοιλιακό άλγος, οίδημα γλώσσας, κνησμός στόματος, ουλίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: κνησμός, κνίδωση, εξάνθημα Σπάνιες: οίδημα προσώπου Μη γνωστές: νεφρογενής συστηματική ίνωση, αγγειοοίδημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Σπάνιες: μυϊκή δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Μη γνωστές: οξεία νεφρική ανεπάρκεια***
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές: πόνος στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης (συμπεριλαμβανομένης της αντίδρασης λόγω εξαγγείωσης του προϊόντος), εξασθένηση Σπάνιες: πυρετός, θωρακικό άλγος

#### \*Αναφυλακτικές αντιδράσεις

Όπως και με άλλες χημικές ενώσεις γαδολίνιου, έχουν υπάρξει αναφορές για αναφυλακτικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας με το ProHance. Αυτές οι αντιδράσεις εκδηλώνονται με διάφορους βαθμούς σοβαρότητας, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού σοκ ή του θανάτου. Περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα συστήματα του σώματος, κυρίως το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό ή/και το βλεννογονοδερματικό σύστημα. Τα συμπτώματα που αναφέρονται συχνά περιλαμβάνουν σφίξιμο στο λαιμό, ερεθισμό του λαιμού, δύσπνοια, δυσφορία στο στήθος, αίσθημα θερμότητας, δυσφαγία, αίσθημα καύσου, οίδημα στο φάρυγγα ή το λάρυγγα και υπόταση.

#### \*\* Αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις

Αγγειοπνευμονογαστρικές αντιδράσεις, που σπάνια οδηγούν σε αγγειοπνευμονογαστρική συγκοπή έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη χορήγηση του ProHance. Η κατάσταση συχνά σχετίζεται με συναισθηματική δυσφορία ή επώδυνα/δυσάρεστα ερεθίσματα (π.χ. ενδοφλέβια τοποθέτηση βελόνας). Τα συμπτώματα που συχνά βιώνουν οι ασθενείς περιλαμβάνουν ναυτία, ζάλη και εφίδρωση.

Σε σοβαρές περιπτώσεις που ενδέχεται να οδηγήσουν σε συγκοπή, οι ασθενείς είναι συνήθως χλωμοί, παρουσιάζουν εφίδρωση, αλλαγμένη κατάσταση συνείδησης και βραδυκαρδία. Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί συχνά να βιώνουν ανησυχία, νευρικότητα, αίσθημα λιποθυμίας και υπερέκκριση σιελογόνων. Η σωστή αναγνώριση αυτής της αντίδρασης και η διαφορική διάγνωση σε σχέση με μία αντίδραση υπερευαισθησίας είναι ζωτικής σημασίας για την εφαρμογή των κατάλληλων θεραπευτικών μέτρων για την επαναφορά της πνευμονογαστρικής διέγερσης.

#### \*\*\*Οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η συχνότητα, η φύση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε ενήλικες. Ωστόσο, τα δεδομένα προέρχονται από μία μόνο παιδιατρική μελέτη, η οποία περιελάμβανε 103 παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 μηνών και 20 ετών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 213 2040380/337, Φαξ: + 30 210 6549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά υπερδοσολογίας.

Σε περίπτωση χορήγησης πολύ υψηλής δόσης, η απώλεια νερού και ηλεκτρολυτών θα πρέπει να αντισταθμίζεται με κατάλληλη επανυδάτωση. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον τρεις ημέρες.

Το ProHance μπορεί να απομακρυνθεί από το σώμα με αιμοδιύλιση. Ωστόσο, δεν υπάρχει απόδειξη ότι η αιμοδιύλιση είναι κατάλληλη για την πρόληψη της νεφρογενούς συστηματικής ίνωσης (NSF).

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σκιαγραφικά μέσα, σκιαγραφικά μέσα μαγνητικής τομογραφίας  
κωδικός ATC: V08CA04

Η γαδοτεριδόλη είναι ένα παραμαγνητικό, μη-ιοντικό σκιαγραφικό προϊόν που χρησιμοποιείται σε απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας.

Η γαδοτεριδόλη, όταν τοποθετείται σε μαγνητικό πεδίο, μειώνει το χρόνο διαμήκους χαλάρωσης στις στοχευμένες περιοχές. Στις συνιστώμενες δόσεις, αυτή η επίδραση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε απεικονίσεις σταθμισμένες με T1 χρόνο χαλάρωσης.

- ωσμωμοριακότητα: 630 mOsm/kg

- ιξώδες στους 20°C: 2 mPa-S

#### Κεντρικό νευρικό σύστημα

Το ProHance αξιολογήθηκε σε τρεις κλινικές μελέτες σε συνολικά 562 ενήλικες (298 άνδρες, 264 γυναίκες) ηλικίας από 18 έως 87 ετών, οι οποίοι είχαν ένδειξη για απεικόνιση με MRI παθολογικών καταστάσεων της ενδοκρανιακής χώρας και νωτιαίου μυελού. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μία μόνο μία δόση 0,1 mmol/kg ProHance μέσω της ενδοφλέβιας οδού. Ενίσχυση της απεικόνισης παρατηρήθηκε σε όλες τις μελέτες σε τουλάχιστον 70% των ασθενών με παθολογία του εγκεφάλου και σε τουλάχιστον 57% με παθολογία του νωτιαίου μυελού. Πρόσθετες πληροφορίες με ένεση σκιαγραφικού τόσο σε όγκους του εγκεφάλου όσο και σε όγκους του νωτιαίου μυελού ελήφθησαν για 43% σε 76% των ασθενών. Η διάγνωση από την απεικόνιση πριν τη χρήση σκιαγραφικού και μετά τη χρήση σκιαγραφικού διέφερε στο 54%-84% των περιπτώσεων εγκεφαλικής νόσου και στο 33% έως 76% των περιπτώσεων με παθολογία στο νωτιαίο μυελό.

Μία μελέτη διεξήχθη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της υψηλής δόσης (0,3 mmol/kg χορηγούμενη αθροιστικά με δύο ενέσεις 0,1 mmol/kg + 0,2 mmol/kg) του ProHance στην απεικόνιση με MRI εγκεφαλικών μεταστάσεων σε 67 ασθενείς. Τόσο η τυφλή όσο και οι μη τυφλή ανάγνωση των απεικονίσεων επιβεβαίωσαν έναν σημαντικά υψηλότερο αριθμό μεταστατικών βλαβών που εντοπίστηκαν με δόση 0,3 mmol/kg σε σύγκριση με δόση 0,1 mmol/kg. Πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες αναφορικά με τον αριθμό των βλαβών, τη βελτιωμένη απεικόνιση της βλάβης και τον καλύτερο προσδιορισμό των ορίων των αλλοιώσεων με τη δόση 0,3 mmol/kg ελήφθησαν σε 64% έως 78% των περιπτώσεων ανάλογα με τους αναγνώστες.

Το ProHance αξιολογήθηκε επίσης σε μια κλινική δοκιμή 103 παιδιών (54 αγόρια και 49 κορίτσια) με ηλικιακό εύρος από 2 έως 20 έτη που είχαν ένδειξη για μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή νωτιαίου μυελού. Το ProHance χορηγήθηκε σε μία εφάπαξ δόση 0,1 mmol/kg. Ενίσχυση της μαγνητικής τομογραφίας παρατηρήθηκε σε περίπου 60% των σαρώσεων και πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες ελήφθησαν στο 30-95% των σαρώσεων.

#### Κεφαλή και αυχένιας

Το ProHance αξιολογήθηκε σε δόση 0,10 mmol/kg σε δύο μελέτες τυφλής ανάγνωσης σε συνολικά 133 ενήλικες (74 άνδρες, 59 γυναίκες) με ηλικιακό εύρος από 19 έως 76 έτη που είχαν ένδειξη για MRI κεφαλής και αυχένια εκτός της ενδοκρανιακής χώρας και του νωτιαίου μυελού. Σε περίπου 75-82% των σαρώσεων σημειώθηκε ενίσχυση της αντίθεσης. Στο 45-48% των σαρώσεων η ένεση σκιαγραφικού παρείχε πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες.

#### Παθολογία του μυοσκελετικού και των μαλακών ιστών

Μια μελέτη διεξήχθη σε 174 ασθενείς (107 άνδρες, 66 γυναίκες, 1 απών) ηλικιακού εύρους από 11 έως 83 έτη με πιθανολογούμενη παθολογία του μυοσκελετικού ή των μαλακών ιστών (πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς όγκοι και μη οξεία φλεγμονώδης νόσος). Για την ανάλυση της αποτελεσματικότητας της απεικόνισης, 137 ασθενείς εξετάστηκαν λαμβάνοντας δόση 0,10 mmol/kg και 56 ασθενείς εξετάστηκαν με δόση 0,30 mmol/kg (κυρίως πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς όγκοι, ρευματοειδής αρθρίτιδα και μη οξεία φλεγμονώδης νόσος). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η στατική και δυναμική απεικόνιση σε δόση 0,10 ή 0,30 mmol/kg παρέχει πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες σε σημαντικό αριθμό ασθενών σε σύγκριση με την απεικόνιση πριν τη χρήση σκιαγραφικού που κυμαίνονται από 16% έως 82% για στατική απεικόνιση και 11% έως 95% για δυναμική απεικόνιση (όλοι οι αναγνώστες).

#### Ήπαρ

Το ProHance αξιολογήθηκε σε μία μελέτη με 201 ενήλικες ασθενείς (102 άνδρες και 91 γυναίκες) με

ηλικιακό εύρος από 18 έως 91 έτη και αυξημένη πιθανότητα εστιακών βλαβών του ήπατος. Η τυφλή αξιολόγηση κατέδειξε η απεικόνιση μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρείχε πρόσθετες διαγνωστικές πληροφορίες, σε 31% έως 68% των περιπτώσεων σε σύγκριση με την απεικόνιση πριν τη χορήγηση σκιαγραφικού. Η διάγνωση μεταβαλλόταν με ένεση σκιαγραφικού σε 35% έως 78% των περιπτώσεων.

### Μαστός

Το ProHance αξιολογήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες σε 327 γυναίκες ασθενείς ηλικιακού εύρους μεταξύ 20 και 79 ετών και πιθανολογούμενη παθολογία του μαστού. Οι τυφλές αξιολογήσεις των απεικονίσεων που ελήφθησαν σε δόσεις 0,10 mmol/kg (111 ασθενείς), 0,20 mmol/kg (109 ασθενείς) και 0,30 mmol/kg (107 ασθενείς) δείχνουν ότι το ProHance σε όλες τις δόσεις παρείχε ενίσχυση της απεικόνισης της παθολογία του μαστού σε 70% έως 92% των περιπτώσεων και επιπλέον πληροφορίες σε 57% έως 100% των ασθενών (σε όλους τους αναγνώστες κατά την τυφλή αξιολόγηση από τις 2 μελέτες).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η προσομοίωση της φαρμακοκινητικής του ανθρώπου έχει περιγραφεί καλά χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο διπλοεκθετικής αποσύνθεσης. Το ιόν γαδοτεριδόλης απομακρύνεται ταχέως από το πλάσμα και αποβάλλεται με τα ούρα.

Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία - χρόνου σε 79 άτομα (51 ενήλικες εθελοντές, συμπεριλαμβανομένων 24 με μειωμένη νεφρική λειτουργία και 28 παιδιατρικών ασθενών) ηλικίας 5 έως 73 ετών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γαδοτεριδόλης. Το μοντέλο της προσομοίωσης έδειξε ότι η κινητική του γαδολινίου μέχρι την ηλικία των 2 ετών θα μπορούσε να περιγραφεί από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με τυπικούς αλλομετρικούς συντελεστές και μια συμμεταβλητή επίδραση της κάθαρσης κρεατινίνης (που αντανακλά το ρυθμό σπειραματικής διήθησης) στην κάθαρση του γαδολινίου. Οι τιμές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων (αναφερόμενων σε σωματικό βάρος ενήλικα) ήταν σύμφωνες με τη φυσιολογία που πιστεύεται ότι διέπει την κατανομή και αποβολή του ProHance.

### Κατανομή

Ο απόλυτος όγκος κατανομής (L) ήταν χαμηλότερος για τους νεότερους ασθενείς, αλλά αυτή η επίδραση αντισταθμιζόταν σε μεγάλο βαθμό με την κανονικοποίηση του όγκου ανά κιλό σωματικού βάρους. Σε αντίθεση με την κανονικοποιημένη κάθαρση, ο κανονικοποιημένος όγκος κατανομής δεν μεταβαλλόταν σημαντικά με την ηλικία, με τις παιδιατρικές τιμές να είναι εντός του 15% των τιμών των ενηλίκων χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Οι τιμές του όγκου κατανομής στο πλάσμα για τους ενήλικες που δεν είχαν μειωμένη νεφρική λειτουργία στο συνδυασμένο σύνολο ήταν  $205 \pm 25$  mL/kg. Ο χρόνος ημιζωής της κατανομής (άλφα) για τους ενήλικες που δεν είχαν μειωμένη νεφρική δυσλειτουργία ήταν  $0,235 \pm 0,119$  h. Τα νεότερα άτομα συσχετίστηκαν με χαμηλότερο χρόνο ημίσειας ζωής, με τους ασθενείς ηλικίας 2-6 ετών και 6 έως 12 ετών να εμφανίζουν αντίστοιχα 60% και 78% των τιμών των ενηλίκων χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Ο χρόνος ημιζωής βήτα (αποβολή) για τους ενήλικες που δεν είχαν νεφρική δυσλειτουργία ήταν  $2,00 \pm 0,437$  h. Τα νεότερα άτομα συσχετίστηκαν με χαμηλότερο χρόνο ημιζωής της αποβολής, με τους ασθενείς ηλικίας 2-6 χρονών και 6-12 ετών να εμφανίζουν 66% των τιμών των ενηλίκων.

### Αποβολή

Οι τιμές κάθαρσης στο πλάσμα για τους ενήλικες που δεν είχαν μειωμένη νεφρική δυσλειτουργία ήταν  $1,38 \pm 0,03$  mL/min/kg. Τα νεότερα άτομα συσχετίστηκαν με υψηλότερες κανονικοποιημένες τιμές κάθαρσης, με τους ασθενείς ηλικίας 2-6 χρονών και 6-12 ετών να εμφανίζουν 169% και 166%, αντίστοιχα, των τιμών των ενηλίκων χωρίς έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Μια προσέγγιση προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των συνεπειών της χρήσης ενός mmol ανά kg δοσολογικού σχήματος σε μικρότερα παιδιά και νεογνά. Εμφανίστηκε μια τάση για τις μικρότερες ηλικιακές ομάδες να έχουν συγκεντρώσεις χαμηλότερες από τη μέση τιμή των ενηλίκων. Ο χρόνος ημιζωής άλφα βρέθηκε να μειώνεται προοδευτικά με την ηλικία, ενώ ο χρόνος ημιζωής βήτα ήταν χαμηλότερος για άτομα περίπου 2 ετών. Ο χαμηλότερος χρόνος ημιζωής άλφα αντιστοιχούσε στο 25,5% (αρσενικά άτομα) και 26,1% (θηλυκά άτομα) των τιμών ενηλίκων χωρίς νεφρική



δυσλειτουργία για τα άτομα ηλικίας 0 έως 1 μήνα. Ο χαμηλότερος χρόνος ημιζωής βήτα (αποβολή) αντιστοιχούσε στο 78,0 και 78,5% των τιμών ενηλίκων χωρίς νεφρική δυσλειτουργία για τα άτομα 12 έως 24 μηνών. Η χρήση δοσολογίας με βάση το βάρος για ProHance σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 2 ετών δίνει παρόμοιες, ή χαμηλότερες τιμές AUC και C<sub>max</sub> από εκείνες που αναφέρθηκαν για ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 2 ετών, υποστηρίζοντας ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτόν τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Η μέση σωρευτική απέκκριση των ούρων μειώθηκε ως εκδήλωση της νεφρικής δυσλειτουργίας και αντιστοιχούσε σε 85,8% ± 13,4 της χορηγούμενης με ένεση δόσης 7 ημέρες μετά τη χορήγηση σε σύγκριση με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων (94,4 ± 4,8% της χορηγικής δόσης εντός 24 ωρών). Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης το ποσοστό κάθαρσης της γαδοτεριδόλης ήταν συγκρίσιμο με εκείνα της κρεατινίνης και του αζώτου ουρίας (BUN). Περίπου το 72% της χορηγηθείσας δόσης εκκαθαρίζεται από το αίμα μετά την πρώτη συνεδρία αιμοκάθαρσης, 91% μετά τη δεύτερη και 98% μετά την τρίτη.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες μονής δόσης σε μύες και επίμυες έδειξαν ότι η μέγιστη μη θανατηφόρος δόση ήταν 7 mmol/kg και 10 mmol/kg αντίστοιχα (περισσότερο από 20 και 30 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη κλινική δόση των 0,3 mmol/kg, αντίστοιχα).

Κάποιες μεταβολές στο σύστημα των κενотоπιών της φλοιώδους μοίρας των νεφρών, οι οποίες είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή της θεραπείας, παρατηρήθηκαν τόσο σε επίμυες όσο και σε σκύλους σε μελέτες 28 ημερών σε δόσεις μεγαλύτερες από 0,3 mmol/kg και 1 mmol/kg αντίστοιχα.

Το ProHance δεν παρουσίασε γονοτοξικές επιδράσεις σε μια σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμών.

Καθώς το ProHance προορίζεται για χορήγηση μονής δόσης και στερείται δυναμικού γονοτοξικότητας, δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Η μελέτη γονιμότητας διεξήχθη σε επίμυες Sprague Dawley με ένεση ProHance σε μέγιστα επίπεδα ενδοφλέβιας δόσης 6 mmol/kg/ημέρα. Δεν αποδείχθηκε καμία επίδραση στην αναπαραγωγική λειτουργία μετά τη χορήγηση του ProHance.

Το ProHance δεν είχε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου, σε ημερήσιες δόσεις τουλάχιστον 60 φορές μεγαλύτερες σε κουνέλια και σε επίμυες τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερες της συνιστώμενης δόσης σε ανθρώπους 0,1 mmol/kg.

Δεν έχει αποδειχθεί η πιθανότητα να προκαλείται τοπικός ερεθισμός μετά από ενδοαρτηριακή χορήγηση.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Καλτεριδόλη ασβεστιούχος  
Τρομεταμόλη  
Υδροχλωρικό οξύ ή υδροξείδιο του Νατρίου (Ρύθμιση pH)  
Ενέσιμο ύδωρ

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα,.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C στην αρχική συσκευασία, προστατευμένο από το φως.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Προγεμισμένη σύριγγα 10, 15 και 17 mL αποτελούμενη από κύλινδρο από γυαλί τύπου I, πώμα εμβόλου από ελαστομέρες, πώμα με άκρο πολυπροπυλενίου και συσκευή luer lock από διαυγές πολυανθρακικό.

Κουτί που περιέχει 1 σύριγγα

Προγεμισμένη σύριγγα 15 και 17 mL από γυαλί τύπου I με συσκευή χορήγησης για χειροκίνητη έγχυση (σύριγγα, συνδέσμους, ακίδες και καθετήρα ασφαλείας 20G).

Κουτί που περιέχει 1 σύριγγα με σετ χορήγησης.

Προγεμισμένη σύριγγα 15 και 17 mL από γυαλί τύπου I με συσκευή χορήγησης για αυτόματο εγχυτή (σύριγγα, συνδέσμους, ακίδες και καθετήρα ασφαλείας 20G).

Κουτί που περιέχει 1 σύριγγα με σετ χορήγησης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Η αποσπώμενη ετικέτα ιχνηλάτησης στο φιαλίδιο θα πρέπει να επικολλάται πάνω στο φάκελο του ασθενούς για να επιτρέπεται η ακριβής καταγραφή του απεικονιστικού παράγοντα γαδολινίου που χρησιμοποιείται. Θα πρέπει επίσης να καταγράφεται και η δόση που χρησιμοποιείται. Αν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά μητρώα ασθενών, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και η δόση θα πρέπει να καταγραφούν στο μητρώο των ασθενών.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. Οι χρησιμοποιημένες προγεμισμένες σύριγγες θα πρέπει να καταστρέφονται σύμφωνα με τις τυπικές διαδικασίες για τα σκιαγραφικά μέσα απεικόνισης.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Bracco Imaging s.p.a.  
Via Egidio Folli 50  
20134 Milan  
Italy

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**