

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROHANCE, 279,3 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gadotéridol 279,3 mg/ml (0,5 M).

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Lors de la visualisation par résonance magnétique (IRM), le gadotéridol (ProHance) accroît le contraste des lésions localisées dans le cerveau, la moelle épinière et les tissus environnants. Il en résulte une meilleure visualisation des lésions dont la vascularisation est anormale ou des lésions qui ont entraîné une rupture de la barrière hémato-encéphalique normale.

ProHance peut également être utilisé pour l'IRM du corps entier, y compris la tête, le cou, le foie, le thorax et le système musculaire et osseux.

ProHance ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

4.2 Posologie et mode d'administration

*** Posologie**

La dose la plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisée. La dose doit être calculée en fonction de la masse corporelle du patient et ne doit pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de masse corporelle, détaillée dans cette rubrique.

- Adultes

Pour la visualisation du système musculaire et osseux ainsi que des tissus extracrâniens et extraspinaux, la dose de ProHance recommandée est de 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

Pour la visualisation du foie, du thorax, des pathologies cérébrales et médullaires, la dose de ProHance préconisée se situera entre 0,1 et 0,3 mmol/kg (0,2 - 0,6 ml/kg).

Des doses de 0,3 mmol/kg (0,6 ml/kg) sont recommandées aux patients chez lesquels des métastases cérébrales ou d'autres lésions à faible contraste sont suspectées.

- Population pédiatrique (dès le stade de nouveau-nés à terme)

La dose de ProHance recommandée pour l'IRM des pathologies cérébrales et médullaires est de 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été démontrées pour les doses supérieures à 0,1 mmol/kg, pas plus que pour les administrations séquentielles ou répétées.

L'utilisation pour l'IRM corps total n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

ProHance ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG <30mL/min/1,73 m²) et en période périopératoire de transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement du contraste (voir rubrique 4.4). S'il est nécessaire d'administrer ProHance, la dose ne doit pas excéder 0.1 mmol/kg de poids corporel. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen IRM. En raison du manque d'information sur des administrations répétées, les injections de ProHance, ne doivent pas être réitérées, sauf l'intervalle entre les injections est d'au moins sept jours.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et nourrissons jusqu'à l'âge de 1 an

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 1 an, ProHance ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation soigneuse, à une dose ne dépassant pas 0,1 nmol/kg de poids corporel. Il ne faut pas utiliser plus d'une dose au cours d'un examen. En raison du manque d'informations concernant l'administration répétée, les injections de ProHance ne doivent pas être répétées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

*** Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

Afin de s'assurer que le produit de contraste a été totalement administré, l'injection du produit doit être immédiatement suivie de l'injection de 5 ml de sérum physiologique.

La procédure de visualisation doit être terminée dans l'heure qui suit l'injection de ProHance.

Voir aussi rubrique 6.6.

Une attention est nécessaire lors de l'injection d'un produit de contraste afin d'éviter une extravasation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Hypersensibilité connue à d'autres produits de contraste à base de gadolinium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients présentant des antécédents d'allergie, de réaction aux médicaments, ou de troubles similaires à l'hypersensibilité doivent être étroitement surveillés durant la procédure et l'administration du produit de contraste, et aussi longtemps que le médecin le juge nécessaire selon l'état du patient.

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ont été rapportés avec ProHance. Ces réactions peuvent présenter divers niveaux de gravité incluant le choc anaphylactique voire le décès. Les effets indésirables ont concerné un ou plusieurs systèmes d'organes. Dans la plupart des cas, il s'agissait des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et/ou cutanéomuqueux.

De très rares cas de chocs anaphylactiques ont été rapportés avec ProHance.

Les médicaments et dispositifs appropriés doivent être disponibles immédiatement en cas d'urgence.

Insuffisance rénale

Avant l'administration de ProHance, des examens de laboratoire afin de rechercher une altération de la fonction rénale sont recommandés chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $<30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec ProHance, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de ProHance pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Sujets âgés

L'élimination rénale du gadotéridol pouvant être altérée chez les sujets âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Afin d'éviter des extravasations, une attention extrême est requise lors de l'injection d'un produit de contraste.

L'utilisation séquentielle au cours d'une même séance diagnostique a, jusqu'à présent, seulement été étudiée chez l'adulte lors de l'utilisation pour le système nerveux central. Si le médecin estime que des doses multiples sont nécessaires, il faut que les doses soient administrées au cours d'une même séance diagnostique, avec un intervalle de moins de 30 minutes. Entre des examens IRM répétés avec produit de contraste, un intervalle d'au moins 6 heures doit être prévu. De cette façon, le produit de contraste peut être éliminé de manière normale du corps.

La probabilité de convulsions lors de l'examen peut être plus élevée chez des patients souffrant d'épilepsie ou de lésions au cerveau. La prudence est nécessaire lors de l'examen de ces patients (notamment: surveillance du patient) et l'équipement et les médicaments nécessaires au traitement rapide de possibles convulsions doivent être disponibles.

Le gadotéridol ne doit pas être administré par voie intrathécale. Des réactions graves, pouvant engager le pronostic vital et ayant entraîné la mort dans certains cas, principalement des réactions neurologiques (p. ex., coma, encéphalopathie, convulsions), ont été signalées en cas d'administration intrathécale.

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 1 an, ProHance ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation soigneuse.

Sodium:

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été décrite jusqu'à présent. Aucun signe cliniquement significatif ni modification des tests de laboratoire n'a été observé suite à l'administration de ProHance.

Des perturbations transitoires de la concentration en fer sérique (dans la majorité des cas, les valeurs se situaient dans les normes) ont été observées chez quelques patients après administration de gadotéridol. Ces perturbations n'étaient toutefois pas cliniquement significatives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste contenant du gadolinium, y compris du gadotéridol chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables pour le fœtus. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). ProHance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadotéridol.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités (voir rubrique 5.3). Aux doses cliniques, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson allaité en raison de la petite quantité excrétée dans le lait et de la faible absorption intestinale. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de ProHance.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le gadotéridol n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les mesures et procédures de sécurité requises lors de l'utilisation de l'IRM sont applicables lorsque ProHance est utilisé pour accroître le contraste.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ProHance. Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques ont été inclus avec une indication de fréquence. Les effets indésirables spontanément rapportés ont été inclus avec la mention « fréquence indéterminée ». Aucun effet indésirable n'a présenté une incidence supérieure à 2 %.

Classe de système organe	Effets indésirables			
	Fréquent (≥1/100 - <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 - <1/100)	Rare (≥1/10,000 - <1/1000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données cliniques disponibles)
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques/ana- -phylactoïdes***	
Affections psychiatriques			Anxiété	
Affections du système nerveux		Céphalée, paresthésie, vertiges, dysgueusie	Déficience mentale, coordination anormale, convulsion	Perte de connaissance, coma réactions vaso-vagales *
Affections oculaires		Augmentation de la sécrétion lacrymale		
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphène	
Affections cardiaques			Arythmie nodale	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur, hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Laryngospasme, dyspnée, rhinite, toux, apnée, respiration sifflante	Arrêt respiratoire , oedème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées	Sécheresse buccale, vomissements	Douleur abdominale, œdème de langue, prurit oral, gingivite, diarrhée	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash, urticaire	Oedème de la face	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Raideur musculo- squelettique	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au niveau du site d'administration, réaction au niveau du site d'administration, asthénie	Douleur thoracique, pyrexie	
Investigations		Accélération du rythme cardiaque		

Description d'une sélection d'effets indésirables

* Réactions vasovagales

Des réactions vasogales, allant rarement jusqu'à la syncope vasovagale, ont été rapportées au cours ou immédiatement après l'administration de ProHance. Cet état est fréquemment lié à un trouble émotionnel ou à des stimuli douloureux/déplaisants (ex : piqûre de l'aiguille lors de la mise en place de l'intraveineuse). Les symptômes fréquemment rapportés incluent: nausées, vertiges et diaphorèse.

Dans des cas graves, pouvant aller jusqu'à la syncope, les patients sont habituellement pâles et diaphorétiques et présentent une altération de leur état de conscience ainsi qu'une bradycardie. De plus, il est fréquent que les patients présentent appréhension, agitation, faiblesse et hypersécrétion salivaire. Lors du diagnostic, il est impératif de distinguer ce type de réaction d'une réaction d'hypersensibilité/anaphylactoïde afin de prendre les mesures thérapeutiques appropriées contre la stimulation vagale.

****Insuffisance rénale aiguë**

Des cas de d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale préexistante.

*****Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes**

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ont été rapportés avec ProHance. Ces réactions peuvent présenter divers niveaux de gravité incluant le choc anaphylactique voire le décès. Les effets indésirables ont concerné un ou plusieurs systèmes d'organes. Dans la plupart des cas, il s'agissait des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et/ou cutanéomuqueux. Les symptômes communément rapportés incluent: rétrécissement de la gorge, irritation de la gorge, dyspnée, inconfort dans la poitrine, sensation de chaleur, dysphagie, sensation de brûlure, œdème du pharynx ou du larynx et hypotension.

Fibrose néphrogénique systémique :

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec ProHance, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

Patients pédiatriques :

Le profil de tolérance de ProHance est similaire chez les enfants et adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent. Par conséquent, les symptômes d'un surdosage n'ont pas encore été identifiés.

Au cas où un surdosage se produirait, le patient devra être mis en observation et un traitement symptomatique sera instauré.

ProHance peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents de diagnostic par résonance magnétique ; dérivés du

gadolinium ; code ATC : V08C A 04

Le gadotéridol est un produit de contraste non ionique destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Dans un champ magnétique, le gadotéridol réduit la durée de la phase de relaxation T1 au niveau des zones explorées.

Aux doses recommandées, l'effet est observé beaucoup plus nettement au cours des séquences pondérées en T1.

Cependant, en cas d'altération de la barrière hémato-encéphalique ou de la vascularisation normale, le gadotéridol peut pénétrer dans des lésions, telles que des néoplasies, des abcès et des infarctus subaigus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du gadotéridol administré par voie intraveineuse correspond à un modèle ouvert à deux compartiments ayant une demi-vie de distribution moyenne de $0,20 \pm 0,04$ heure et une demi-vie d'élimination moyenne de $1,57 \pm 0,08$ heure.

Le gadotéridol est éliminé exclusivement par voie urinaire. 24 heures après l'injection, en moyenne $94,4 \pm 4,8$ % de la dose administrée est éliminée. Aucune biotransformation ni dégradation de la molécule n'ont été constatées.

La clairance rénale ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg) et la clairance plasmatique ($1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg) du gadotéridol sont quasi identiques, ce qui signifie qu'aucune modification de la cinétique d'élimination ne se produit lors du passage par les reins et que le produit est presque entièrement éliminé par voie rénale. Le volume de distribution (204 ± 58 ml/kg) correspond au volume de liquide extracellulaire et la clairance est identique à celle des substances qui subissent une filtration glomérulaire.

Aucune liaison aux protéines n'a été observée chez le rat.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité

Des études avec des doses uniques chez les souris et les rats ont démontré que la dose non létale maximale est de 7 mmol/kg et de 10 mmol/kg (c'est-à-dire, respectivement, 20 et 30 fois la dose clinique maximale).

Quelques modifications vacuolaires dans l'épithélium du cortex rénal, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez les rats et les chiens au cours du 28^{ème} jour d'étude pour des doses respectivement supérieures à 0,3 et 1,0 mmol/kg.

Mutagenicité

ProHance n'a présenté aucun effet mutagène dans une série de tests réalisés *in vitro* et *in vivo*. Aucune altération génétique, chromosomique ou de l'ADN n'a été observée même en cas d'activation métabolique.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogenèse n'a été effectuée étant donné que ProHance est destiné à une administration unique et qu'il ne présente pas de potentiel mutagène.

Reproduction

Aucun effet sur les fonctions de reproduction n'a été observé après l'administration de ProHance.

Tératogenèse

ProHance n'a entraîné aucun effet défavorable sur le développement embryonnaire ou fœtal chez des lapins après administration de doses journalières au moins 60 fois supérieures à la

dose recommandée chez l'homme (0,1 mmol/kg). Chez les rats, aucun effet indésirable n'a davantage été constaté pour des doses journalières au moins 100 fois supérieures à la dose de 0,1 mmol/kg.

Une irritation qui pourrait survenir après administration intra-artérielle n'a pas été démontrée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Caltéridol calcique
- Trométhamine
- Acide chlorhydrique
- Hydroxyde de sodium
- Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

ProHance ne doit être mélangé à aucun autre produit.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue en verre (Type I) préremplie, munie d'un embout en caoutchouc et d'un piston en polypropylène, et contenant 10, 15 ou 17 ml de solution.

Emballage de 1, 5, 10 ou 20 seringues.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

a) Faites tourner l'extrémité du piston (dans le sens des aiguilles d'une montre) dans l'embout de la cartouche et enfoncez-le de quelques millimètres afin d'éviter toute possibilité de friction entre l'embout et le cylindre.

b) Maintenez la seringue à la verticale, retirez l'embout de caoutchouc de la pointe de la seringue en conditions d'asepsie et utilisez un système luer-lock compatible pour fixer une aiguille jetable ou un tube stérile tout en imprimant un mouvement de poussée et de rotation.

c) Maintenez la seringue à la verticale et enfoncez le piston jusqu'à ce que l'entièreté de l'air présent dans la seringue soit éliminé et que la solution commence à sortir de la seringue ou que le tube soit rempli. L'injection doit être terminée après la procédure habituelle d'aspiration. Afin de s'assurer que le produit de contraste a été administré entièrement, il convient de rincer la seringue au moyen d'une solution de chlorure de sodium, à administrer également immédiatement après l'injection.

d) Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les seringues doit être collée dans le dossier du patient afin de permettre un suivi précis du produit de contraste à base de gadolinium utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée. En cas de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bracco Imaging Deutschland GmbH
Max-Stromeyer-Strasse 116,
78467 Konstanz,
Allemagne

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

10 ml: BE521937

15 ml: BE521946

17 ml: BE274267

LU:

AMM n°: 2005088286

Numéro national:

10 ml : 0854179

15 ml: 0854182

17 ml: 0404273

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

18 juillet 2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

La dernière date à laquelle ce RCP a été approuvé est 06/2024.