



Gadotéridol injection, 279,3 mg/mL

Monographie de produit



ProHance[®]

Gadotéridol pour injection USP

PRÉPARATION DE RENFORCEMENT DE CONTRASTE DESTINÉE À L'IRM



PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1	INDICATIONS	5
1.1	ENFANTS	5
1.2	PERSONNES ÂGÉES	5
2	CONTRE-INDICATIONS	5
3	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1	CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES	6
4.2	DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE	6
4.3	RECONSTITUTION	7
4.4	ADMINISTRATION	7
4.5	DOSE OUBLIÉE	7
5	SURDOSAGE	7
6	FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1	POPULATIONS PARTICULIÈRES	11
7.1.1	FEMMES ENCEINTES	11
7.1.2	ALLAITEMENT	11
7.1.3	ENFANTS	12
7.1.4	PERSONNES ÂGÉES	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1	APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.2	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES	14
8.2.1	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES – ENFANTS ..	14
8.3	EFFETS INDÉSIRABLES PEU COURANTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES	15
8.4	RÉSULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HÉMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES	15
8.5	EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	MODE D'ACTION	17
10.2	PHARMACODYNAMIE	17
10.3	PHARMACOCINÉTIQUE	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUE

13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	22
14	ESSAIS CLINIQUES	23
14.1	ESSAIS CLINIQUES PAR INDICATION	23
15	MICROBIOLOGIE	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 31

PARTIE I

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ProHance^{MD} (gadotéridol pour injection) est indiqué chez les adultes et chez les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, pour le renforcement de contraste en IRM du cerveau, de la colonne et des tissus avoisinants dans les conditions d'anomalies de la vascularisation ou d'une altération de la barrière hémato-encéphalique.

ProHance (gadotéridol pour injection) est également indiqué chez les adultes (de 18 ans et plus) pour le renforcement de contraste en IRM des pathologies extracrâniennes et extramédullaires de la tête et du cou.

1.1 ENFANTS

Enfants (0 (nouveau-nés à terme) à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ProHance dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé l'indication suivante pour usage pédiatrique : Le renforcement de contraste en imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau, de la colonne et des tissus avoisinants dans les conditions d'anomalies de la vascularisation ou d'une altération de la barrière hémato-encéphalique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.3 Enfants](#)). L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez les patients potentiellement vulnérables comme les enfants.

1.2 PERSONNES ÂGÉES

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience ne laissent pas entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique – Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ProHance est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité](#)).

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

MISE EN GARDE : FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE

Les agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) accroissent le risque de FSN chez :

- les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère chronique (taux de filtration glomérulaire <30 mL/min/1,73 m²);
- les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une lésion rénale aiguë.

Chez ces patients, il faut éviter l'utilisation des ACBG à moins que l'information diagnostique ne soit essentielle et impossible à obtenir au moyen de l'IRM non renforcée par un agent de contraste. La FSN peut entraîner une fibrose systémique fatale ou invalidante qui affecte la peau, les muscles et les organes internes. Il faut effectuer un dépistage de la dysfonction rénale chez tous les patients au moyen d'une anamnèse et/ou d'analyses de laboratoire. Lorsqu'on administre un ACBG, il ne faut jamais excéder la dose recommandée et prévoir une période de temps suffisante pour que l'agent soit éliminé de l'organisme avant d'en administrer une nouvelle dose (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

NE PAS UTILISER PAR VOIE INTRATHÉCALE

L'administration intrathécale des agents de contraste à base de gadolinium (GBCA) peut provoquer des réactions graves, potentiellement mortelles et fatales. ProHance n'est pas approuvé pour une utilisation intrathécale (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Risques liés à l'utilisation intrathécale**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

- La dose efficace la plus faible doit être utilisée.
- L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez certains patients, comme ceux chez qui l'administration de doses répétées d'ACBG pourrait devoir être envisagée en raison de circonstances cliniques particulières, ainsi que chez les autres patients potentiellement vulnérables, comme les enfants et les femmes enceintes (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Enfants : Dans la population pédiatrique, l'utilisation circonspecte de la dose de ProHance la plus faible possible (0,1 mmol/kg) est recommandée; la dose recommandée ne doit pas être dépassée chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans. Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est nécessaire chez les enfants, y compris chez les nouveau-nés à terme et les enfants plus vieux (voir **7.1.3 Enfants**).

4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

La dose recommandée de ProHance est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) pour les patients adultes et pédiatriques, y compris les nouveau-nés à terme, administrée sous forme de perfusion intraveineuse rapide (jusqu'à 1 mL/s) ou de bolus.

TISSUS EXTRACRÂNIENS ET EXTRAMÉDULLAIRES

La dose recommandée de ProHance est de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg), administrée sous forme de perfusion intraveineuse rapide (jusqu'à 1 mL/s) ou de bolus. Santé Canada n'a pas autorisé cette indication pour un usage pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

ADMINISTRATIONS SÉQUENTIELLES OU RÉPÉTÉES

Si, de l'avis d'un professionnel de la santé, il est nécessaire d'avoir recours à des examens séquentiels ou répétés, on doit prévoir un intervalle de temps approprié entre les administrations afin de permettre une élimination normale du médicament de l'organisme. Lors des essais cliniques, on a pu répéter l'injection de ProHance, sans problème, dans les 30 minutes suivant l'injection initiale. Lors d'une étude clinique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, il a été démontré que ProHance peut être dialysé. L'innocuité et l'efficacité d'une dose supérieure à 0,1 mmol/kg et les procédures séquentielles et/ou répétées n'ont pas été étudiées chez les patients pédiatriques (voir [7.1.3 Enfants](#)).

4.3 RECONSTITUTION

Ne s'applique pas.

4.4 ADMINISTRATION

- Avant administration, ProHance doit être examiné à l'œil nu afin d'y déceler la présence de particules ou une modification de la couleur. Dans un cas comme dans l'autre, le flacon doit être jeté.
- Afin d'assurer l'injection de la totalité de la préparation de contraste, l'administration de la préparation doit être suivie de l'injection de 5 mL de soluté physiologique. L'imagerie doit être achevée dans l'heure suivant l'administration de ProHance.
- ProHance est présenté en flacons à dose unique, en flacons grand format réservés aux pharmacies et en seringues à dose unique. Toute portion inutilisée de la solution doit être jetée.
- Le produit ne doit pas être congelé.

Voir la section [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#) pour l'utilisation des flacons grand format réservés aux pharmacies.

4.5 DOSE OUBLIÉE

Ne s'applique pas.

5 SURDOSAGE

Des cas sporadiques d'injection d'une dose dépassant la dose maximale testée de 0,3 mmol/kg de poids corporel ont été signalés. Cependant, aucun signe ni symptôme de surdosage n'a été constaté. Au cours d'études cliniques où l'on a administré des doses allant jusqu'à 0,3 mmol/kg, aucune conséquence clinique reliée à l'augmentation de la dose n'a été observée à ce jour. ProHance peut être éliminé par hémodialyse.

Dans le cas de surdosage, on doit surveiller le patient attentivement et recourir à un traitement symptomatique et de soutien.

La DL₅₀ de ProHance, administré par voie intraveineuse, est supérieure à 10 mmol/kg chez la souris et le rat.

**POUR TRAITER UNE SURDOSE PRÉSUMÉE, COMMUNIQUEZ
AVEC LE CENTRE ANTIPOISON DE VOTRE RÉGION.**

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

TABLEAU 1
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

VOIE D'ADMINISTRATION	FORME POSOLOGIQUE / CONCENTRATION / COMPOSITION	INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX
Intraveineuse	Injection / 279,3 mg (0,5 mmol) de gadotéridol par mL / solution aqueuse stérile	Acide chlorhydrique, caltérédol calcique, hydroxyde de sodium, trométhamine

ProHance est une solution aqueuse, stérile et transparente incolore à jaunâtre. Un mL renferme 279,3 mg (0,5 mmol) de gadotéridol, 0,23 mg (0,00025 mmol) de caltérédol calcique, et 1,21 mg (0,01 mmol) de trométhamine. Le pH est ajusté entre 6,5 et 8,0 avec de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium, ou les deux. La préparation ne renferme aucun agent de conservation.

ProHance a une osmolalité environ deux fois supérieure à celle du plasma (630 mOsm/kg d'eau à 37 °C) et est hypertonique dans les conditions normales d'utilisation. La densité de la préparation est de 1,138 g/mL à 20 °C et sa viscosité de 2,0 cP à 20 °C et de 1,3 cP à 37 °C.

ProHance est présenté en flacons à dose unique de 5, 10, 15 et 20 mL, en flacons grand format de 50 et 100 mL réservés à l'usage des pharmacies, et en seringues à dose unique de 10 mL et 17 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

GÉNÉRALITÉS

Extravasation et réactions au point d'injection

Il faut s'assurer de la perméabilité du cathéter et de la veine avant l'injection de ProHance. L'extravasation dans les tissus pendant l'administration de ProHance peut entraîner une réaction au point d'injection. Durant les essais cliniques sur ProHance, les effets indésirables liés à l'extravasation de l'agent de contraste se sont limités à une sensation de chaleur ou de froid, à un érythème et à une douleur au point d'injection.

CANCÉROGENÈSE ET MUTAGENÈSE

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

CONDUITE DE VÉHICULES ET UTILISATION DE MACHINES

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

NEUROLOGIQUE

États convulsifs

Lors des essais cliniques contrôlés menés avec ProHance, on n'a observé aucune convulsion chez les patients ayant des antécédents épileptiques. Toutefois, ce phénomène ayant été signalé lors de l'administration d'autres préparations de contraste, on doit faire preuve de prudence chez les patients avec ces antécédents cliniques.

Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Les données actuelles indiquent que le gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après plusieurs administrations d'agents de contraste à base de gadolinium (ACBG). Une augmentation de l'intensité du signal sur des images du cerveau pondérées en T1 non rehaussées par un agent de contraste a été observée après plusieurs administrations d'ACBG chez des patients ayant une fonction rénale normale. Du gadolinium a été décelé dans les tissus cérébraux après plusieurs expositions à des ACBG, particulièrement dans le noyau denté et le globus pallidus. Les données indiquent que le risque d'accumulation de gadolinium est plus élevé après l'administration répétée d'agents linéaires qu'après l'administration répétée d'agents macrocycliques. ProHance est un agent macrocyclique.

À l'heure actuelle, on ignore la pertinence clinique de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, cependant l'accumulation de gadolinium pourrait potentiellement interférer avec l'interprétation des examens d'IRM du cerveau. Le risque peut être plus élevé chez certains patients, notamment chez ceux qui doivent recevoir plusieurs doses au cours de leur vie, chez les femmes enceintes, chez les enfants et chez les patients atteints de maladies inflammatoires. Pour réduire au minimum les risques potentiels associés à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, on recommande d'utiliser la dose efficace la plus faible et d'évaluer soigneusement les bienfaits et les risques avant d'administrer des doses répétées.

RÉNAL

L'utilisation de produits appartenant à une classe similaire à celle de ProHance chez des patients présentant une diminution chronique de la fonction rénale s'est traduite par des cas d'insuffisance rénale aiguë ayant nécessité une dialyse. Le risque d'insuffisance rénale aiguë peut augmenter parallèlement à l'augmentation de la dose d'agent de contraste; il convient donc d'administrer la dose la plus faible nécessaire à une imagerie adéquate.

Usage chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Puisque le gadotéridol est éliminé de l'organisme par filtration glomérulaire, on doit faire preuve de prudence chez les patients dont la fonction rénale est gravement altérée. L'intervalle de temps approprié entre deux examens effectués avec ProHance (gadotéridol) pour injection ou entre les évaluations faites avec une préparation de contraste iodée et ProHance doit être d'au moins 7 jours (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Aucun ajustement de la dose de ProHance n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Le gadotéridol peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse.

Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN)

Les agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) accroissent le risque de fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez :

- les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère chronique (taux de filtration glomérulaire <30 mL/min/1,73 m²);
- les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une lésion rénale aiguë.

Il faut effectuer un dépistage de la dysfonction rénale auprès de tous les patients au moyen d'une anamnèse et/ou d'analyses de laboratoire. Le cas échéant, on ignore quel est le risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale de légère à modérée ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser les ACBG avec circonspection à dose la plus faible possible (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

Chez ces patients, il faut éviter l'utilisation des ACBG à moins que l'information diagnostique ne soit essentielle et impossible à obtenir au moyen de l'IRM non renforcée par un agent de contraste. Pour les patients sous hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent envisager une hémodialyse rapide après l'administration d'ACBG pour faciliter l'élimination de l'agent de contraste. Cependant, on ignore si l'hémodialyse permet de prévenir la FSN.

Parmi les facteurs qui peuvent exacerber le risque de FSN, mentionnons les doses d'ACBG répétées ou supérieures aux doses recommandées et le degré d'altération de la fonction rénale au moment de l'exposition à l'agent de contraste.

L'apparition d'une FSN est considérée comme un effet potentiel de classe qui est exercé par tous les ACBG.

Les rapports post-commercialisation ont mis au jour l'apparition de cas de FSN après l'administration de doses simples et multiples d'ACBG. Ces rapports n'ont pas toujours permis d'identifier un agent spécifique. Lorsqu'un agent spécifique était identifié, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan^{MD}), suivi du gadopentétate de diméglumine (Magnevist^{MD}) et du gadoversétamide (OptiMARK^{MD}). La FSN est également apparue après l'administration séquentielle de gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (MultiHance^{MD}) ou du gadotéridol (ProHance^{MD}). Le nombre de rapports post-commercialisation est sujet à changement avec le temps et peut ne pas être le reflet d'une réelle proportion des cas associés à l'un ou l'autre des divers ACBG.

Le degré de risque de FSN consécutif à une exposition à l'un ou l'autre des différents ACBG est inconnu et peut varier selon l'agent. Les rapports publiés sont limités et fournissent principalement une estimation du risque de FSN associé au gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective sur 370 patients atteints d'insuffisance rénale sévère qui ont reçu du gadodiamide, le risque de FSN a été estimé à 4 %. Le cas échéant, on ignore quel est le risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale de légère à modérée ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser les ACBG avec circonspection à la dose la plus faible possible.

Une biopsie cutanée s'impose afin d'exclure le diagnostic d'autres affections dermatologiques accompagnées de manifestations semblables (p. ex. le scléromyxœdème) (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION INTRATHÉCALE

Des cas graves, potentiellement mortels et mortels, principalement associés à des réactions neurologiques (par exemple : coma, encéphalopathie, convulsions), ont été rapportés lors d'une utilisation intrathécale hors indication des agents de contraste à base de gadolinium (GBCA). ProHance n'est pas approuvé pour une utilisation intrathécale (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **4.1 Considérations posologique**).

SENSIBILITÉ/RÉSISTANCE

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes accompagnées de manifestations cardiovasculaires, respiratoires et/ou cutanées ont été signalées. Certains patients ont présenté un collapsus circulatoire et sont décédés. Dans la plupart des cas, les symptômes initiaux se sont manifestés dans les minutes suivant l'administration de ProHance et se sont dissipés avec l'instauration rapide d'un traitement d'urgence.

- Il convient de prendre en considération le risque de réactions, notamment de réactions graves menaçant le pronostic vital, d'anaphylaxie mortelle ou d'autres réactions idiosyncrasiques, particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité clinique connue aux agents de contraste, d'asthme ou d'autres troubles allergiques. L'expérience avec les agents de contraste en général indique que ces patients sont plus souvent sujets aux réactions d'hypersensibilité que les autres.
- Il convient de garder les patients en observation pendant l'administration de ProHance et pendant au moins de 30 minutes à 2 heures après son administration pour déceler tout signe ou symptôme de réactions d'hypersensibilité.

PEAU

La FSN a d'abord été identifiée en 1997 et, à ce jour, n'a été observée que chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Il s'agit d'une maladie systémique dont les effets les plus importants et visibles affectent la peau. Les lésions cutanées associées à cette maladie sont causées par une fibrose excessive et sont en général distribuées de manière symétrique sur les membres et le tronc. La peau touchée s'épaissit, parfois au point d'empêcher la flexion et l'extension des articulations et de provoquer des contractures graves. La fibrose associée à la FSN peut s'étendre au-delà du derme et attaquer les tissus sous-cutanés, les muscles striés, le diaphragme, la plèvre, le péricarde et le myocarde. La FSN peut être fatale (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fibrose Systémique Néphrogénique** et **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**).

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 FEMMES ENCEINTES

ProHance ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels chez la mère justifient les risques auxquels le fœtus pourrait être exposé.

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez certains patients, comme ceux chez qui l'administration de doses répétées d'ACBG pourrait devoir être envisagée en raison de circonstances cliniques particulières, ainsi que chez les autres patients potentiellement vulnérables, comme les femmes enceintes.

Aucun effet n'a été observé sur le développement fœto-embryonnaire chez le rat ou le lapin à des doses allant jusqu'à 1,5 ou 6,0 mmol/kg/jour, respectivement (2 à 19 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle). Aucun effet sur la croissance et le développement de la progéniture de souris femelles traitées entre les 6^e et 18^e jours de gestation n'a été observé jusqu'à une dose de 2,5 mmol/kg/jour (2 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle). Le gadolinium a été décelé dans le cerveau des petits de la génération F₁ à des concentrations graduellement déclinantes, ce qui confirme que ProHance traverse le placenta. Ces concentrations de gadolinium n'ont eu aucun effet sur le développement neurologique, tel qu'évalué à l'aide d'une histologie du cerveau et de tests neurocomportementaux validés (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Les ACBG traversent le placenta, entraînant une exposition fœtale et une rétention de gadolinium. ProHance ne doit être administré pendant la grossesse que si ses bienfaits justifient les risques possibles pour le fœtus. Il n'existe aucune preuve concluante d'une association évidente entre les ACBG et les effets indésirables chez le fœtus exposé. Cependant, une étude de cohortes rétrospective qui comparait des femmes enceintes ayant subi un examen d'IRM avec injection d'un ACBG avec des femmes enceintes n'ayant subi aucun examen d'IRM a fait état d'une fréquence plus élevée de mortinaissances et de morts néonatales dans le groupe ayant subi un examen d'IRM avec injection d'un ACBG. Les limites de cette étude comprenaient une absence de comparaison avec des femmes ayant subi un examen d'IRM sans injection d'un ACBG, une absence de renseignements sur l'indication de l'examen d'IRM chez la mère et sur le type d'ACBG utilisé. Globalement, ces données empêchent toute évaluation fiable du risque possible d'issues défavorables pour le fœtus lorsqu'un ACBG est administré pendant la grossesse.

7.1.2 ALLAITEMENT

On ignore dans quelle mesure ProHance est excrété dans le lait maternel; cependant, ProHance est excrété dans le lait des rates en lactation.

Les données publiées sur d'autres ACBG concernant la lactation indiquent que de 0,01 à 0,04 % de la dose de gadolinium injectée à la mère se retrouve dans son lait et que l'absorption gastro-intestinale des ACBG chez le nourrisson allaité est limitée et représente moins de 1 % de l'agent de contraste ingéré. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson ainsi que le besoin qu'a la mère de recevoir ProHance sur le plan clinique et tout effet indésirable possible de ProHance ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

L'allaitement devrait être interrompu pendant les 24 heures suivant l'administration de ProHance.

7.1.3 ENFANTS

L'innocuité et l'efficacité de ProHance utilisé dans le cadre d'un examen d'IRM réalisé pour visualiser des lésions du cerveau, de la colonne et des tissus avoisinants dans les conditions d'anomalies de la vascularisation ou d'une altération de la barrière hémato-encéphalique ont été établies chez les enfants, y compris les nouveau-nés à terme, de la naissance jusqu'à 17 ans. Son emploi chez les enfants est fondé sur les données probantes démontrant son efficacité chez les adultes et chez 103 enfants âgés de 2 ans et plus, ainsi que sur l'expérience acquise auprès de 125 enfants de la naissance à moins de 2 ans qui a permis de valider l'extrapolation des données obtenues chez les adultes (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). Les effets indésirables chez les enfants étaient similaires à ceux signalés chez les adultes (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'utilisation circonspecte de la dose de ProHance la plus faible possible est recommandée dans la population pédiatrique; la dose recommandée ne doit pas être dépassée chez les patients pédiatriques de moins de 2 ans. Aucune étude n'a été menée chez des enfants présentant une dysfonction rénale ou chez des prématurés.

L'innocuité et l'efficacité d'une dose supérieure à 0,1 mmol/kg et d'interventions successives et/ou répétées n'ont pas été étudiées chez les enfants (voir **4.1 Considérations posologiques**). Aucun cas de FSN associée à ProHance ou à tout autre ACBG n'a été décelé chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Les études pharmacocinétiques laissent entendre que la clairance de ProHance est similaire chez les adultes et les enfants, y compris les enfants âgés de moins de 2 ans. Le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) normal est d'environ 30 mL/min/1,73 m² à la naissance et s'accroît pour atteindre le taux observé chez l'adulte vers l'âge de 1 an, ce qui témoigne de l'augmentation à la fois de la fonction glomérulaire et de la surface corporelle relative. Des études cliniques ont été menées chez des enfants âgés de moins de 1 an qui présentaient les TFGe minimaux suivants : 59,37 mL/min/1,73 m² (de peu après la naissance à moins de 30 jours), 118,84 mL/min/1,73 m² (de 30 jours à moins de 6 mois) et 140,44 mL/min/1,73 m² (de 6 à 12 mois).

L'utilisation d'agents macrocycliques serait préférable chez les patients potentiellement vulnérables comme les enfants.

7.1.4 PERSONNES ÂGÉES

Seules les précautions particulières reliées à l'imagerie par résonance magnétique ou à ProHance sont de mise chez les personnes âgées.

ProHance est connu pour être excrété de façon substantielle par les reins, si bien que le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une fonction rénale réduite, il peut être utile de surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir **10.3 Pharmacocinétique – Personnes âgées**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les patients ayant des antécédents de réaction à un agent de contraste ou une prédisposition aux allergies et ceux atteints d'asthme bronchique sont plus souvent sujets aux réactions allergiques que les autres. Comme c'est le cas avec les autres agents de contraste, des réactions allergiques tardives se déclarant plusieurs heures ou plusieurs jours après l'administration ont été observées, bien que rarement. Des réactions anaphylactoïdes sont possibles (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Réactions d'hypersensibilité**).

Les ACBG augmentent le risque de fibrose systémique néphrogénique chez les patients dont l'élimination rénale des médicaments est amoindrie (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal**). Les nausées, les étourdissements, la dysgueusie, les maux de tête et l'urticaire ont été les réactions indésirables le plus souvent signalées considérées comme étant liées à ProHance (incidence globale allant de 0,4 % à 1,4 %).

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables et les réactions indésirables apparentées suivants ont été signalés dans des essais cliniques menés auprès de 3 174 sujets (dont 2 896 adultes et 278 enfants âgés de 0 à 17 ans) exposés à ProHance. Environ 48 % des sujets étaient de sexe masculin et la répartition ethnique était la suivante : 78 % de Blancs, 6 % de Noirs, 3 % d'Hispaniques, 6 % d'Asiatiques et 2 % de représentants d'autres ethnies. L'origine ethnique de 5 % des sujets n'a pas été communiquée. L'âge moyen était de 47 ans (fourchette d'âge allant de 1 jour à 91 ans) et l'exposition allait de 0,03 à 0,3 mmol/kg, la dose moyenne administrée étant de 0,15 mmol/kg.

Globalement, environ 5,8 % des sujets ont fait état d'au moins un effet indésirable et 5,8 % ont signalé des réactions indésirables apparentées durant la période de suivi allant de 24 heures à 7 jours après l'administration de ProHance. Les effets indésirables associés à l'emploi de ProHance, habituellement d'intensité légère à modérée et de nature passagère, ont disparu spontanément sans intervention.

TABLE 2
EFFETS ET RÉACTIONS INDÉSIRABLES SIGNALÉS CHEZ ≥ 0,4 % DES SUJETS APRÈS L'ADMINISTRATION DE PROHANCE, PAR SYSTÈME ORGANIQUE ET TERME PRIVILÉGIÉ DANS MEDDRA (%)

Système organique, MedDRA Terme privilégié	EFFETS INDÉSIRABLES (%)	RÉACTIONS INDÉSIRABLES CONNEXES (%)
Troubles gastro-intestinaux	2,3	2,0
Nausées	1,5	1,4
Troubles du système nerveux	2,6	2,2
Étourdissements	0,5	0,4
Dysgueusie	0,9	0,9
Maux de tête	0,7	0,7
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	0,9	0,8
Urticaire	0,4	0,4

Dans l'ensemble de la population adulte (N=2 896, dont 2 854 patients adultes), 280 effets indésirables ont été signalés chez 200 sujets (6,9 %) ayant reçu ProHance. Au total, 227 réactions indésirables apparentées ont été signalées chez 173 sujets adultes (6,0 %). Chez la majorité des sujets (97,0 %), les effets indésirables ont été jugés d'intensité légère ou modérée. Les nausées, les étourdissements, la dysgueusie, les maux de tête et l'urticaire ont été les effets indésirables le plus souvent signalés dans la population adulte (incidence de 0,4 % à 1,5 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 3 des 2 854 patients (0,1 %) appartenant à la population adulte; chacun d'entre eux participait à une étude sur le système nerveux central dans le cadre de laquelle ProHance était utilisé. Dans 2 cas sur 3, les effets indésirables graves (rupture d'anévrisme, crises convulsives de type grand mal) ont été considérés sans lien avec ProHance, mais pourraient avoir été liés à des processus morbides sous jacents. Dans ces 2 cas, l'issue a été mortelle. Dans le troisième cas (réaction angiospastique soupçonnée), le lien avec ProHance a été jugé possible. Le rapport indique que le patient s'est rétabli.

8.2.1 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES – ENFANTS

Dans les essais cliniques sur ProHance employé pour réaliser des IRM du SNC, 278 enfants ont reçu ProHance à une dose de 0,1 mmol/kg (261 sujets) ou de 0,3 mmol/kg (17 sujets). En tout, 144 sujets (51,8 %) étaient de sexe masculin et 134 (48,2 %), de sexe féminin, et l'âge moyen était de 5,38 ans (fourchette d'âge allant de 1 jour à 17 ans). En tout, 159 sujets (57,2 %) étaient de race blanche, 48 (17,3 %), de race noire, 39 (14 %), d'origine hispanique, 15 (5,4 %), d'origine asiatique, 7 (2,5 %), d'une autre origine ethnique, tandis que l'origine ethnique de 10 sujets (3,6 %) n'a pas été communiquée. Un ou plusieurs effets indésirables ont été signalés chez 18 des 278 enfants (6,5 %) ayant reçu ProHance dans le cadre d'un essai clinique, et une ou plusieurs réactions indésirables apparentées ont été signalées chez 12 d'entre eux (4,3 %). La fréquence et la nature de ces effets indésirables étaient similaires à celles observées chez les sujets adultes. Les réactions indésirables le plus souvent signalées dans la population pédiatrique globale ont été les nausées (1,8 %), les étourdissements (1,8 %) et la fatigue (0,7 %).

Chez les patients âgés de moins de 2 ans, 13 effets indésirables liés à la variation de valeurs aux épreuves de laboratoire ont été signalés chez 7 patients (5,1 %) et sont survenus de 4 à 66 heures après l'administration de ProHance. Les valeurs aux épreuves de laboratoire en dehors de la fourchette normale ont été les seuls effets indésirables observés dans cette population de patients. Les effets indésirables le plus souvent signalés sans égard à la relation avec ProHance ont été les suivants : baisse du taux d'hémoglobine (4 sujets; 2,9 %), élévation du taux de chlorure dans le sang (2 sujets; 1,4 %) et baisse de l'hématocrite (2 sujets; 1,4 %). Dans 11 des 13 variations de valeurs de laboratoire (chez 5 patients), il a été impossible d'établir une association raisonnable avec l'administration de ProHance selon le chercheur. Dans le cas des deux effets indésirables restants observés chez 2 sujets (1,4 %), soit une baisse du taux d'hémoglobine de 11,4 à 9,2 et une diminution du taux d'urée dans le sang, les données n'étaient pas suffisantes pour établir une association avec ProHance, mais une association possible n'a pu être entièrement exclue. Il convient de noter que l'étude clinique PH-108 portait sur des enfants hospitalisés qui étaient atteints de tout un éventail de maladies graves du SNC, si bien que la variation des valeurs de laboratoire n'a pas été jugée surprenante. Qui plus est, toutes les anomalies de laboratoire ont été légères ou modérées, et les valeurs se sont normalisées sans aucune intervention ni séquelle.

8.3 EFFETS INDÉSIRABLES PEU COURANTS OBSERVÉS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

TABLEAU 3
EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS À PROHANCE DE L'AVIS DU CHERCHEUR ET SIGNALÉS
PAR <0,4 % DES PATIENTS AU COURS DES ESSAIS CLINIQUES

Infections et infestations	Gingivite, rhinite
Investigations	Augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du taux d'alanine-aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate-aminotransférase, baisse de la tension artérielle, diminution de l'urémie, diminution du taux d'hémoglobine, pression artérielle non mesurable
Peau et phanères	Éruption cutanée, éruption morbilliforme, hyperhidrose, prurit
Troubles cardiaques	Angine de poitrine, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, palpitations
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Douleur dorsale, raideur musculosquelettique
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Gêne auriculaire, acouphènes
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit, hypoglycémie
Troubles du système nerveux	Altération du goût, crises convulsives partielles simples, fourmillements, hypoesthésie, hypokinésie, léthargie, migraine, paresthésie, perte de conscience, présyncope, syncope
Troubles gastro intestinaux	Diarrhée, douleur abdominale, douleur gingivale, enflure de la langue, gêne abdominale, prurit buccal, sécheresse buccale, vomissements
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Asthénie, douleur, douleur au point d'injection, érythème au point d'injection, fatigue, gêne thoracique, œdème facial, pyrexie, sensation de chaleur, sensation de chaleur au point d'injection, sensation de froid au point d'injection
Troubles oculaires	Prurit oculaire, larmoiement accru
Troubles psychiatriques	Anxiété, modifications de l'état mental
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée, gêne nasale, irritation de la gorge, sécheresse de la gorge, toux
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices, hypotension, refroidissement des extrémités, rupture vasculaire, vasodilatation, vasospasme

8.4 RÉSULTATS DE LABORATOIRE ANORMAUX : HÉMATOLOGIQUE, CHIMIE CLINIQUE ET AUTRES DONNÉES QUANTITATIVES

CONCLUSIONS DE L'ESSAI CLINIQUE

Voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants](#) et [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

Les effets indésirables suivants, qui n'ont pas été constatés durant les essais cliniques, ont été observés après l'approbation de ProHance. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au produit.

TABLEAU 4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES SIGNALÉES APRÈS LA COMMERCIALISATION

Troubles cardiaques	Arrêt cardiaque, bradycardie, hypertension
Troubles du rein et de l'appareil urinaire	Insuffisance rénale aiguë*
Troubles du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes, y compris l'arrêt cardiaque, la cyanose, l'œdème pharyngé, le laryngospasme, le bronchospasme, l'œdème de Quincke, la toux, les éternuements, la conjonctivite, l'œdème palpébral, l'hyperhidrose et l'urticaire
Troubles du système nerveux	Coma, perte de conscience, réaction vasovagale, tremblements
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Des effets indésirables d'apparition et de durée variables ont été signalés après l'administration d'ACBG, notamment les suivants : asthénie, fatigue, syndromes douloureux et ensemble hétérogène de symptômes neurologiques, cutanés et musculosquelettiques
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Arrêt respiratoire, œdème pulmonaire

*Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients présentant une insuffisance rénale grave préexistante

FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE (FSN)

Les rapports post-commercialisation ont mis au jour l'apparition de cas de FSN après l'administration de doses simples et multiples d'ACBG. Ces rapports n'ont pas toujours permis d'identifier un agent spécifique. Lorsqu'un agent spécifique était identifié, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan^{MD}), suivi du gadopentétate de diméglumine (Magnevist^{MD}) et du gadoversétamide (OptiMARK^{MD}). La FSN est également apparue après l'administration séquentielle de gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (MultiHance^{MD}) ou du gadotéridol (ProHance^{MD}).

Le nombre de rapports post-commercialisation est sujet à changement avec le temps et peut ne pas être le reflet d'une réelle proportion des cas associés à l'un ou l'autre des divers ACBG. Le degré de risque de FSN consécutif à une exposition à l'un ou l'autre des différents ACBG est inconnu et peut varier selon l'agent.

Les rapports publiés sont limités et fournissent principalement une estimation du risque de FSN associé au gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective sur 370 patients atteints d'insuffisance rénale sévère qui ont reçu du gadodiamide, le risque de FSN a été estimé à 4 %. Le cas échéant, on ignore quel est le risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou dont la fonction rénale est normale. Il est donc préférable d'utiliser les ACBG avec circonspection à la dose la plus faible possible (voir **3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**, **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal** et **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude visant spécifiquement à évaluer les interactions médicament-médicament, médicament-aliment, médicament-plante médicinale et médicament-épreuve de laboratoire n'a été menée sur ProHance.

9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT-COMPORTEMENT

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT-ALIMENT

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT-PLANTE MÉDICINALE

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT-TESTS DE LABORATOIRE

Non disponible au moment de l'autorisation initiale.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

Le gadotéridol est un agent paramagnétique et, par conséquent, il produit un moment magnétique lorsqu'il est placé dans un champ magnétique. Le moment magnétique relativement important engendré par l'agent paramagnétique crée un champ magnétique local relativement important, ce qui peut accroître la vitesse de relaxation des protons de l'eau au voisinage de l'agent paramagnétique.

En IRM, la visualisation des tissus normaux et pathologiques du cerveau dépend en partie des variations de l'intensité du signal de la radiofréquence qui survient lorsqu'il y a des différences : 1) entre la densité des protons, 2) entre les temps de relaxation spin-réseau ou longitudinale (T1) et 3) entre les temps de relaxation spin-spin ou transversale (T2). Lorsqu'on le place dans un champ magnétique, le gadotéridol réduit le temps de relaxation T1 dans les tissus cibles. Aux doses recommandées, on observe une plus grande sensibilité de l'effet dans les séquences pondérées T1.

10.2 PHARMACODYNAMIE

Le gadotéridol modifie les temps de relaxation des protons et donc, le signal de résonance magnétique. L'intensité du signal dépend de la dose et de la relaxivité de la molécule de gadotéridol. À l'instar des autres ACBG, la relaxivité du gadotéridol diminue parallèlement à l'augmentation de la force du champ magnétique utilisée en IRM clinique (0,2 à 3,0T). Les données actuelles indiquent que le gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après l'administration répétée d'agents de contraste à base de gadolinium, bien que le mécanisme exact par lequel le gadolinium passe dans le cerveau n'ait pas été établi. Toutefois, en présence d'une atteinte à la barrière hémato-encéphalique ou d'une vascularité anormale, le gadotéridol s'accumule dans les lésions telles les néoplasmes, les abcès et les infarctus subaigus.

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

Le profil pharmacocinétique de ProHance administré par voie intraveineuse a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte sans imagerie médicale menée chez des sujets en bonne santé de sexe masculin. Des groupes de 3 sujets normaux ont reçu des doses intraveineuses uniques de 0,05, 0,10, 0,15, 0,25 ou 0,30 mmol/kg de gadotéridol sous forme de ProHance. Des échantillons de sang ont été prélevés 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30, 60, 120 et 240 minutes après l'administration ainsi que 24 heures après. Des échantillons d'urine cumulés ont été obtenus 1 minute, 1 heure, 4 heures et 24 heures après l'injection.

Les résultats obtenus sont conformes à un modèle ouvert à deux compartiments, avec une distribution moyenne de demi-vie de $0,20 \pm 0,04$ heure et la demi-vie d'élimination moyenne de $1,57 \pm 0,08$ heures. 80 % du médicament est éliminé dans les 6 heures qui suivent l'administration et plus de 94 % ($94,4 \pm 4,8$ %) de la dose injectée a été excrétée dans l'urine dans les 24 heures. Les taux de clairance rénale et plasmatique étaient pratiquement identiques ($1,41 \pm 0,33$ mL/min/kg et $1,50 \pm 0,35$ mL/min/kg, respectivement), indication que la cinétique d'élimination lors du passage dans les reins n'est pas altérée et que la clairance du médicament se fait essentiellement par voie rénale. Le volume de distribution (204 ± 58 mL/kg) est égal à celui du liquide extracellulaire et la clairance est similaire à celles des substances qui subissent la filtration glomérulaire.

INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le profil pharmacocinétique de ProHance administré par voie intraveineuse a été évalué dans le cadre d'une étude ouverte sans imagerie médicale menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique, comparativement à un groupe témoin de sujets dont la fonction hépatique était normale. Tous les sujets ont reçu une dose unique de 0,1 mmol/kg (0,2 mL/kg) de ProHance par voie intraveineuse. Des échantillons de sang ont été prélevés immédiatement avant et après la perfusion, ainsi que 3, 5, 10, 15 et 30 minutes, et 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 et 24 heures après l'administration. Des échantillons d'urine cumulatifs ont été obtenus de 0 à 2 heures avant l'administration, et de 0 à 2 heures, de 2 à 4 heures, de 4 à 6 heures, de 6 à 12 heures, de 12 à 24 heures et de 24 à 48 heures après l'administration. Le profil pharmacocinétique a été analysé chez 27 sujets (14 sujets atteints d'insuffisance hépatique et 13 dont la fonction hépatique était normale) au total. Aucune différence n'a été observée au niveau des paramètres pharmacocinétiques du sang entier du gadolinium entre les deux groupes, y compris au niveau du pic de concentration ($C_{\max}$ de $102,4 \pm 50,7$ vs $100,7 \pm 35,3$ mg/mL), de l'exposition plasmatique ($ASC_{0-\infty}$ de $122,3 \pm 39,6$ vs $119,0 \pm 26,1$ $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$), de la demi vie plasmatique ($t_{1/2kz}$ de $1,9 \pm 0,5$ vs $1,9 \pm 0,3$ heure) et de la clairance plasmatique (clairance de $2,36 \pm 0,58$ vs $2,29 \pm 0,42$ mL/min/kg). Aucune différence marquée n'a été non plus observée entre les deux groupes au niveau des paramètres d'excrétion urinaire, dont le pourcentage de la dose excrété dans les urines en l'espace de 48 heures (% d'excrétion fractionnelle de $90,8 \pm 7,7$ vs $95,5 \pm 5,0$) et la clairance rénale (clairance rénale de $2,15 \pm 0,58$ vs $2,20 \pm 0,44$ mL/min/kg). La clairance et le volume de distribution à l'état d'équilibre n'ont mis en évidence aucune relation avec les paramètres biochimiques évocatrice d'un dysfonctionnement hépatique.

MÉTABOLISME

On ignore si une biotransformation ou une décomposition du gadotéridol se produit *in vivo*.

EXCRÉTION

Le gadotéridol est éliminé sous une forme inchangée par les reins.

POPULATIONS ET ÉTATS PATHOLOGIQUES PARTICULIERS

Enfants : Les données de 79 sujets, soit 45 garçons et 34 filles, ont fait l'objet d'une analyse pharmacocinétique de population. Parmi ces 79 sujets, 41 étaient en bonne santé, dont 28 âgés de 3 à 15 ans. Les enfants ont reçu par voie intraveineuse une dose unique de 0,1 mmol/kg de ProHance. D'après le modèle pharmacocinétique de population, la $C_{\max}$ moyenne était de $0,66 \pm 0,21$ mmol/L chez les enfants âgés de 2 à 6 ans ($n=2$), de $0,58 \pm 0,06$ mmol/L chez les enfants âgés de 6 à 12 ans ($n=12$) et de $0,68 \pm 0,12$ mmol/L chez les adolescents âgés de plus de 12 ans ($n=14$). L' $ASC_{0-\infty}$ moyenne était de $0,74 \pm 0,20$ mmol/L*h chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, de $0,74 \pm 0,09$ mmol/L*h chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de $0,98 \pm 0,09$ mmol/L*h chez les adolescents âgés de plus de 12 ans. La demi-vie de distribution moyenne ($t_{1/2\alpha}$) est de $0,14 \pm 0,04$ heure chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, de $0,18 \pm 0,07$ heure chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de $0,20 \pm 0,07$ heure chez les adolescents âgés de plus de 12 ans. La demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2\beta}$) est de $1,32 \pm 0,006$ heure chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, de $1,32 \pm 0,07$ heure chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de $1,61 \pm 0,19$ heure chez les adolescents âgés de plus de 12 ans.

Chez les enfants, aucune différence significative liée au sexe n'a été constatée en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques. Plus de 80 % de la dose s'est retrouvée dans l'urine des enfants après 10 heures.

Aucune donnée pharmacocinétique n'a été recueillie chez des enfants âgés de moins de 2 ans. D'après les simulations pharmacocinétiques, la $C_{\max}$, l' ASC_{0-24} et la demi vie d'élimination chez les enfants âgés de moins de 2 ans devraient se situer approximativement dans la fourchette de valeurs observée chez les adultes après l'administration de 0,1 mmol/kg. Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est nécessaire dans cette population pédiatrique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

Personnes âgées : L'étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave comptait 7 sujets âgés ayant reçu ProHance à raison de 0,1 mmol/kg ($n=3$) et de 0,3 mmol/kg ($n=4$). La clairance a été légèrement plus basse chez les sujets âgés comparativement aux sujets plus jeunes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

INSUFFISANCE RÉNALE

Le profil pharmacocinétique de ProHance administré par voie intraveineuse a été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave aux doses de 0,1 mmol/kg et 0,3 mmol/kg. La demi-vie sérique du gadotéridol était allongée chez les patients dont la fonction rénale est altérée. La demi-vie d'élimination moyenne du gadotéridol chez les patients ayant reçu l'une ou l'autre de ces doses était de $10,65 \pm 0,60$ heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($ClCr = 30-60$ mL/min) et de $9,10 \pm 0,26$ heures chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et non dialysés ($ClCr = 10-30$ mL/min). La clairance sérique moyenne du gadotéridol chez les patients ayant une fonction rénale normale était de $116,14 \pm 26,77$ mL/min, comparativement à $21,95 \pm 3,77$ mL/min chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et à $16,6 \pm 4,90$ mL/min chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave.

En moins de 14 jours, environ 92,1 % de la dose administrée s'est retrouvée dans l'urine des patients présentant une fonction rénale modérément altérée et environ 75,4 %, dans celle des patients présentant une fonction rénale gravement altérée.

Chez les patients sous hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent envisager l'instauration rapide d'une hémodialyse après l'administration de ProHance afin d'accélérer l'élimination de l'agent de contraste. Soixante-douze pour cent (72 %) du gadotéridol est éliminé de l'organisme après la première séance de dialyse, 91 %, après la deuxième et 98 %, après la troisième.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

ProHance doit être conservé à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 °C) et à l'abri de la lumière.

ProHance est présenté en flacons à dose unique, en flacons grand format réservés aux pharmacies et en seringues à dose unique. Toute portion inutilisée doit être jetée.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

FLACONS

- Aspirer ProHance dans la seringue juste avant l'administration. Ne pas percer le bouchon en caoutchouc plus d'une fois. Jeter toute portion inutilisée qui reste dans le flacon.

SERINGUE À DOSE UNIQUE PROHANCE

- Visser l'extrémité fileté de la tige du piston dans le sens des aiguilles d'une montre dans le piston de la cartouche et pousser de quelques millimètres pour dégager le piston de la cartouche du cylindre de la seringue. En tenant la seringue verticalement, dévisser le capuchon en plastique de l'extrémité de la seringue et fixer une aiguille stérile jetable ou une tubulure avec raccord Luer Lock compatible en poussant et en tournant (embout coulissant [slip tip]).
- Tenir la seringue verticalement et pousser le piston jusqu'à ce que l'air soit totalement expulsé et jusqu'à ce que du liquide apparaisse à l'extrémité de l'aiguille ou que la tubulure soit remplie.
- En utilisant la technique d'aspiration habituelle, pratiquer l'injection.
- Rincer en injectant au moins 5 mL de soluté physiologique immédiatement après l'injection de ProHance pour assurer une administration complète.
- Jeter la seringue et toute autre fourniture utilisée dans des contenants appropriés.

MODE D'EMPLOI POUR L'UTILISATION DES FLACONS GRAND FORMAT RÉSERVÉS AUX PHARMACIES

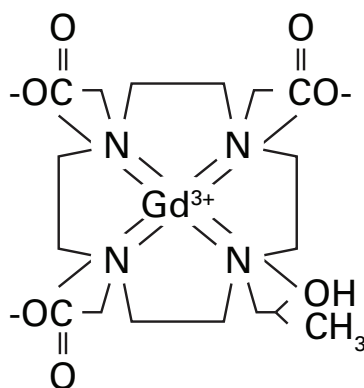
- Le transfert de ProHance à partir du flacon réservé à l'usage des pharmacies, doit être effectué dans une aire de travail adéquate telle que sous une hotte à flux laminaire en utilisant une technique aseptique.
- Le bouchon du flacon ne peut être perforé qu'une seule fois au moyen d'un système de transfert adéquat.
- Il faut aspirer le contenu du flacon sans délai. Il ne peut s'écouler plus de huit heures entre la perforation initiale du flacon et le transfert complet de son contenu.
- Le contenant ne doit pas être conservé à des températures supérieures à 25 °C une fois que son bouchon a été perforé.

PARTIE II

INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

NOM PROPRE Gadotéridol (USAN)**NOM CHIMIQUE** Complexe de gadolinium de 10-(2-hydroxypropyl) -1,4,7,10-tétra-azacyclododécane-1,4,7-acide triacétique**FORMULE DE STRUCTURE****FORMULE MOLÉCULAIRE** $C_{17}H_{29}N_4O_7Gd$ **MASSE MOLÉCULAIRE**

558,7

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Le gadotéridol est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé, facilement soluble dans l'eau et le méthanol et soluble dans l'isopropanol. La solution aqueuse de 10,1 mg/mL a un pH de 6,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 ESSAIS CLINIQUES PAR INDICATION

ProHance (gadotéridol pour injection) a été évalué dans le cadre d'essais cliniques menés auprès de 3 174 sujets (dont 2 896 adultes et 278 enfants âgés de 0 à 17 ans) exposés à ce produit à des doses allant de 0,05 à 0,3 mmol/kg.

Indication 1 : ProHance est indiqué chez les adultes et les enfants, y compris chez les nouveau nés à terme, pour le renforcement de contraste en IRM du cerveau, de la colonne et des tissus avoisinants dans les conditions d'anomalies de la vascularisation ou d'une altération de la barrière hémato-encéphalique.

ÉTUDE PH-108

Plan de l'essai et caractéristiques démographiques des participants : L'efficacité et l'innocuité de ProHance administré par voie intraveineuse à raison de 0,1 mmol/kg ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique rétrospective, menée auprès de 125 patients âgés de moins de 2 ans soumis antérieurement à un examen d'IRM du SNC, du cerveau ou de la colonne vertébrale. Alors que les clichés d'IRM et les autres données pertinentes ont été collectés de manière rétrospective dans les dossiers médicaux existants, les clichés d'IRM ont été interprétés à l'insu, de manière prospective, pour évaluer l'efficacité de ProHance lors des examens d'imagerie du SNC dans la population cible.

TABLEAU 5
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS AYANT PARTICIPÉ AUX ESSAIS CLINIQUES MENÉS CHEZ LES ENFANTS ÂGÉS DE MOINS DE 2 ANS

N° DE L'ÉTUDE	PLAN DE L'ÉTUDE	POSOLOGIE, VOIE D'ADMINISTRATION ET DURÉE	SUJETS (N)	ÂGE MOYEN (FOURCHETTE)	SEXE
PH-108 Efficacité (pivot)	Étude de phase III multicentrique, menée auprès d'une série de patients rétrospectifs, avec analyse prospective de l'efficacité	Administration par voie intraveineuse d'une dose unique de ProHance (0,1 mmol/kg)	125 enfants âgés de moins de 2 ans	Âge moyen : 8,1 mois (1 jour-24 mois)	70 garçons et 55 filles

Une étude menée auprès de 125 enfants âgés de moins de 2 ans vient à l'appui de l'extrapolation des résultats relatifs à l'efficacité dans le SNC observés chez les adultes et les enfants plus vieux. L'âge moyen de ces 125 sujets (70 garçons et 55 filles) était de 8,1 mois (fourchette d'âge : 1 jour à 24 mois); 17 d'entre eux étaient âgés de moins de 1 mois; 40 étaient âgés entre 1 et 6 mois; 29, entre 6 et 12 mois et 39, entre 12 et 24 mois; 56 % étaient de race blanche; 25 %, de race noire; 5 %, de race asiatique et 12 %, d'une autre race.

Évaluation de l'efficacité : Trois examinateurs indépendants ont évalué à l'insu des séries de clichés d'IRM réalisés avant l'administration de ProHance et des séries de clichés d'IRM appariés (réalisés avant et après l'administration de ProHance). Ils ont noté ces clichés au regard des trois paramètres principaux conjoints utilisés pour évaluer les lésions dans l'analyse principale. Ces 3 paramètres rendaient compte de la visualisation des lésions (délimitation, morphologie interne et renforcement de contraste). Chaque lésion a été notée au regard de chaque paramètre d'évaluation sur une échelle à 5 points où 0 correspondait à l'absence de visualisation, 1 à une mauvaise visualisation, 2 à une visualisation modérée, 3 à une bonne visualisation et 4 à une excellente visualisation. L'analyse de l'efficacité de ProHance comprenait également plusieurs paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité, tel que décrit dans les résultats de l'étude.

Résultats de l'étude : Les trois examinateurs opérant à l'insu ont tous noté une amélioration statistiquement significative ($p < 0,0001$) dans les séries de clichés appariés comparativement aux clichés réalisés avant l'administration de l'agent de contraste au regard des 3 paramètres principaux conjoints évaluant la visualisation. Les améliorations moyennes allaient de 0,8 à 1,1 dans le cas de la délimitation des lésions, de 0,9 à 1,2 dans le cas de la visualisation

de la morphologie interne des lésions, et de 0,9 à 1,1 dans le cas du renforcement de contraste des lésions. Les critères de réussite de l'étude définis de manière prospective ont donc été atteints.

Les analyses réalisées au niveau individuel et collectif ont toutes indiqué que les séries de clichés d'IRM appariés étaient nettement supérieures aux séries de clichés d'IRM réalisés avant l'administration de l'agent de contraste au regard des trois paramètres principaux conjoints utilisés pour évaluer la visualisation d'après l'interprétation des trois examinateurs. De plus, la comparaison des scores dénotant une meilleure visualisation, une visualisation identique ou une visualisation moins bonne entre les séries de clichés appariés et les séries de clichés réalisés avant l'administration de l'agent de contraste a indiqué que la majorité des lésions étaient associées à une meilleure visualisation lors de l'évaluation des clichés appariés (de 60 à 70 %) que lors de l'évaluation des clichés réalisés avant l'administration de l'agent de contraste, et ce, d'après les trois examinateurs et au regard de tous les paramètres principaux conjoints utilisés pour évaluer la visualisation.

Lorsque le nombre de lésions détectées a été comparé entre les séries de clichés appariés et les séries de clichés réalisés avant l'administration de l'agent de contraste, ce nombre n'a généralement pas varié chez les trois examinateurs. Les examinateurs ont néanmoins tous indiqué une augmentation du nombre de lésions détectées lors de l'évaluation des séries de clichés appariés comparativement à l'évaluation des séries de clichés réalisés avant l'utilisation de l'agent de contraste (1 lésion de plus dans la plupart des cas).

Lors des évaluations quantitatives, ProHance a nettement amélioré le rapport lésion cerveau/colonne vertébrale (variations moyennes de 0,7 à 0,9 chez tous les examinateurs) et le rapport contraste/bruit (variations moyennes de 24,6 à 86,0 chez tous les examinateurs). D'après les données cumulatives de ces analyses, l'efficacité de ProHance administré à raison de 0,1 mmol/kg pour le renforcement de contraste en IRM des lésions du SNC (cerveau et colonne vertébrale) a été démontrée chez des patients âgés de moins de 2 ans recrutés de manière rétrospective, tant au regard des paramètres d'évaluation qualitative que des paramètres d'évaluation quantitative.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE

Toxicité Aiguë

Des doses uniques de 1,25, 2,5, 5, 7, 10 et 14 mmol/kg de gadotéridol (sous forme de la formulation ProHance) ont été injectées par voie intraveineuse à des groupes de 10 mâles et 10 femelles de souris Charles River CD-1 à un débit de 0,02 mL/sec. La dose maximale non létale était de 7 mmol/kg (6 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle). La dose maximale ne causant aucun effet était de 1,25 mmol/kg. La DL₅₀ était de 10,7 mmol/kg chez les mâles et de 13,6 mmol/kg chez les femelles. Une diminution de l'activité a été observée chez les animaux survivant à la dose de 2,5 mmol/kg ou plus. Une ataxie, des convulsions, un collapsus et un exsudat sanglant des narines ont été observés chez les souris qui sont décédées. Tous les décès sont survenus dans les 6 minutes. Les souris survivantes semblaient normales 24 heures après l'administration.

Des doses intraveineuses uniques de 2,5, 5 et 10 mmol/kg de gadotéridol (sous forme de la formulation ProHance) ont été administrées à des groupes de 10 mâles et 10 femelles de rats Sprague-Dawley à un débit de 0,1 mL/sec. Aucune létalité n'a été observée même à la dose la plus élevée (16 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle). Une diminution de la fréquence respiratoire et une baisse d'activité se sont produites d'une manière dose dépendante. La dose maximale ne causant aucun effet était de 2,5 mmol/kg chez les mâles et de 5 mmol/kg chez les femelles.

TOXICITÉ DE DOSES RÉPÉTÉES

Chez la souris

Des groupes de 6 mâles et 6 femelles de souris Charles River CD-1 ont reçu par voie intraveineuse des doses quotidiennes de 1,5, 3 ou 6 mmol/kg de gadotéridol (sous la forme de la formulation ProHance) pendant deux semaines.

Un mâle est décédé peu de temps après la première dose à 6 mmol/kg. Les signes pré mortels incluent des périodes d'inactivité et des tremblements marqués du corps. À l'autopsie, la seule lésion macroscopique était la décoloration de la queue au niveau du site d'injection.

Quelques minutes après l'administration de la première dose quotidienne, toutes les souris des doses intermédiaires et élevées ont montré des périodes de baisse d'activité, d'une durée d'environ 30 minutes. Des souris ayant reçu la dose élevée ont également montré une activité réduite après les deuxième et troisième doses.

Pendant la deuxième semaine, les souris ayant reçu une dose intermédiaire et élevée ont présenté une légère baisse du pH de l'urine et une légère augmentation du poids spécifique de l'urine. À la fin de la deuxième semaine, une légère diminution des protéines totales du sérum (albumine) était évidente chez les souris ayant reçu la dose élevée. Il n'y avait pas d'autres effets indésirables associés au traitement au cours de la période d'administration.

À l'autopsie, une décoloration rouge et quelques ulcères ont été notés au niveau des sites d'injection de la queue de certains animaux dans chaque groupe, y compris les témoins. Sur le plan histologique, l'inflammation aux points d'injection était présente à une fréquence légèrement plus élevée chez les animaux ayant reçu une dose plus élevée. La seule autre constatation histopathologique statistiquement significative était une diminution de l'incidence de la minéralisation des anneaux cartilagineux trachéaux chez les mâles ayant reçu une dose intermédiaire et élevée.

Chez le rat

Des études récentes menées chez des rats en santé auxquels on avait injecté de façon répétée des ACBG linéaires ou macrocycliques ont montré qu'à l'IRM, les agents linéaires étaient associés à une hyperintensité progressive et persistante sur les séquences pondérées en T1 des noyaux profonds du cervelet. Aucun rehaussement du signal dans le globus pallidus n'a été observé chez les animaux. Dans le cas des ACBG macrocycliques, aucun changement de l'intensité du signal dans les séquences des noyaux profonds du cervelet ou du globus pallidus n'a été constaté.

Les résultats quantitatifs obtenus à l'aide de la spectrométrie de masse ont montré que les concentrations totales de gadolinium étaient significativement plus élevées dans le cas des ACBG linéaires que dans celui des ACBG macrocycliques. Ces études n'ont mis en évidence aucun changement comportemental anormal évoquant une toxicité neurologique.

Chez le chien

La formulation ProHance a été administrée par voie intraveineuse à trois groupes de chiens Beagle (n=2/sexe/groupe selon la dose), une fois par jour pendant deux semaines, à des doses de gadotéridol de 0,25, 0,6, et 1,5 mmol/kg.

La plupart des chiens ayant reçu 0,6 et 1,5 mmol/kg ont eu un léger épaissement sous-cutané au niveau des sites d'injection. Le temps de saignement, déterminé environ une heure après l'administration d'une dose quotidienne pendant la première semaine, a été légèrement prolongé dans les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et élevée; cependant, les chiens ayant reçu 0,25 mmol/kg quotidiennement n'ont pas été touchés. Pendant la deuxième semaine, le temps de saignement a été légèrement prolongé dans le groupe ayant reçu 0,25 mmol/kg et modérément prolongé dans les groupes ayant reçu 0,6 et 1,5 mmol/kg. Il n'a eu aucun changement dans le temps de prothrombine plasmatique ou le temps de coagulation sanguine, déterminés aux mêmes moments. Il n'y avait pas d'autres changements associés au traitement au cours de la période d'administration.

Aucun changement associé au traitement dans le poids des organes n'a été observé, et il n'y avait pas de lésions macroscopiques ou microscopiques associées au traitement à quelque dose que ce soit.

GÉNOTOXICITÉ

ProHance n'est pas mutagène d'après un test de réversion de mutation bactérienne *in vitro* (test d'Ames) réalisé sur les souches TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium* et la souche WP2uvrA d'*Escherichia coli*, ni d'après un test du micronoyau *in vivo* chez la souris. ProHance n'a induit aucune mutation directe au locus de la thymidine kinase (TK) dans la lignée cellulaire de lymphomes de souris L5178Y. La formulation ProHance a été considérée négative pour l'induction d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes d'hamster chinois en présence (+S9) et en l'absence (-S9) d'activation.

TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Chez la souris

ProHance a été administré à des souris gravides, à raison de 0,6, 1,2 ou 2,5 mmol/kg 1 fois par jour en bolus intraveineux, du 6^e au 18^e jour de gestation.

Aucun signe clinique ou observation macroscopique n'a été associé à ProHance, ni aucun effet sur le poids corporel maternel, le gain pondéral maternel ou les paramètres de la mise bas naturelle chez les femelles de la génération F₀. Aucun changement micro- ou macroscopique ou dans le poids des organes n'a été associé à ProHance chez les femelles de la génération F₀.

L'administration de ProHance a réduit la prise alimentaire absolue moyenne des mères dans tous les groupes ayant reçu ProHance durant la période gestationnelle. Durant la période d'administration du traitement, la prise alimentaire moyenne chez les mères a diminué dans les groupes ayant reçu des doses de 0,6, 1,2 et 2,5 mmol/kg/jour du 6^e au 9^e jour de gestation (94 %, 82 % et 74 % des sujets, respectivement) et du 12^e au 15^e jour de gestation (88 %, 86 % et 69 % des sujets, respectivement), comparativement aux témoins.

Une autopsie non planifiée a été pratiquée après le sevrage chez une souris de la génération F₁. Il s'agissait d'un sujet mâle ayant reçu du gadolinium à raison de 2,5 mmol/kg/jour retrouvé mort 65 jours après la naissance. Aucune trouvaille *in vivo* ou post-mortem n'a permis de déterminer la cause de la mort. Aucun signe clinique ou observation macroscopique n'a été associé à ProHance, ni aucun effet sur le poids corporel, la prise alimentaire, la maturation sexuelle ou les paramètres neurocomportementaux, comme l'apprentissage et la mémoire, parmi les souris de la génération F₁. Aucun changement micro- ou macroscopique ou dans le poids des organes n'a été associé à ProHance chez les petits de la génération F₁ autopsiés le lendemain de la mise bas, ni chez les souris de la génération F₁ autopsiées 70 jours après la mise bas.

Les plus fortes concentrations de gadolinium ont été observées dans les reins, suivis de la rate et du foie, entre les 1^{er} et 21^e jours de lactation chez les femelles de la génération F₀, et le lendemain de la mise bas chez les femelles et les mâles de la génération F₁. Les concentrations les plus faibles ont été observées dans le fémur, la peau et le cerveau.

En conclusion, l'administration de ProHance a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 2,5 mmol/kg/jour inclusivement. Sur le plan de la toxicité générale, la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la mère et le développement est donc de 2,5 mmol/kg/jour. Les concentrations de gadolinium dans le cerveau correspondantes ont été de 21,1 nmol/g chez les mâles et de 19,4 nmol/g chez les femelles le lendemain de la mise bas; ces concentrations n'ont été associées à aucun effet sur le développement du cerveau ni sur les paramètres fonctionnels tels que le comportement, l'apprentissage et la mémoire.

Chez le rat

Dans l'étude de tératologie chez le rat, la formulation ProHance a été administrée par voie intraveineuse à quatre groupes comportant chacun au moins 30 rates gravides (génération F₀) à raison de 0,375, 1,5, 6 et 10 mmol/kg de gadotéridol (0,6, 2,4, 9,7 et 16 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle) à compter du 6^e jour jusqu'au 17^e jour de gestation (jour de l'accouplement = 0).

ProHance a été toxique pour les mères à partir de 6 mmol/kg d'après les changements rénaux, et de 10 mmol/kg d'après les changements rénaux, les changements hépatiques, la coloration urinaire, la réduction de la prise alimentaire, la diminution du poids corporel et utérin, et la mort d'un sujet. Les changements suivants ont été notés chez les femelles F₀ (n=20) soumises à une césarienne au 20^e jour de gestation : une femelle ayant reçu la dose de 10 mmol/kg est morte (la mort a été attribuée au gadotéridol); le gain pondéral et la prise alimentaire quotidienne ont diminué chez les rates gravides ayant reçu la dose de 10 mmol/kg; le poids absolu de la rate a augmenté à la dose de 1,5 mmol/kg; le poids relatif de la rate a augmenté à toutes les doses; le poids absolu et relatif des reins a augmenté aux doses de 6 et 10 mmol/kg; le poids absolu et relatif du foie a augmenté à la dose de 10 mmol/kg; le poids absolu et relatif du cœur a diminué à la dose de 10 mmol/kg.

Chez les mères F₀ (n=10) qui ont mis bas naturellement, les poids absolus et relatifs de la rate ont augmenté et les poids absolus et relatifs de l'utérus ont diminué à la dose de 10 mmol/kg. Le seul signe clinique chez la mère qui a été imputé au gadotéridol était une augmentation de l'incidence de la coloration urinaire à 10 mmol/kg tant chez les femelles ayant subi une césarienne que chez celles dont la mise bas devait se faire naturellement. Les résultats histopathologiques rénaux comprenaient une vacuolisation cytoplasmique multifocale liée au traitement importante au niveau des cellules épithéliales des tubules corticaux rénaux dans les groupes ayant reçu les doses de 6 et 10 mmol/kg, tant chez les femelles ayant subi une césarienne que chez celles dont la mise bas devait se faire naturellement. La vacuolisation des cellules des tubules rénaux a néanmoins été moins grave chez les femelles ayant reçu la dose de 6 mmol/kg chez qui la mise bas devait se faire naturellement que chez celles ayant subi une césarienne, ce qui donne à penser que ce changement est réversible chez les animaux traités à raison de 6 mmol/kg. La gravité des lésions rénales a été similaire chez les femelles ayant subi une césarienne et chez celles ayant mis bas naturellement qui ont reçu la dose de 10 mmol/kg. Dans le foie, une vacuolisation multifocale des hépatocytes légère à modérée a été observée dans le groupe chez qui la mise bas devait se faire naturellement; ces changements étaient le plus vraisemblablement liés au traitement. Le foie des femelles qui devaient subir une césarienne n'a pas été examiné.

Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé avec les doses de 0,375 et 1,5 mmol/kg; les seuls changements constatés avec ces doses plus faibles ont été la variation du poids absolu et/ou relatif de la rate, sans trouvailles histopathologiques correspondantes.

Aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale ni de tératogénicité n'a été observé à aucune des doses évaluées. Plusieurs malformations crâniocfaciales majeures ont été observées avec la dose de 10 mmol/kg. Des anomalies similaires ont été observées chez les fœtus témoins de femelles qui avaient reçu un volume équivalent de solution saline, et l'incidence des malformations chez ces animaux a été statistiquement comparable à celle observée dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Pour les raisons susmentionnées, les malformations observées dans le groupe de traitement n'ont pas été attribuées à l'administration de gadotéridol, mais se sont avérées dues à un effet dose-volume. Le seul effet indésirable constaté lors de l'évaluation postnatale de la génération F₁ a été l'augmentation du degré d'activité horizontale (ambulatoire) spontanée chez les mâles avec les doses de 6 et 10 mmol/kg.

D'après ces résultats et dans les conditions de cette étude, la dose de gadotéridol sans effet nocif pour la mère et le fœtus a été de 1,5 mmol/kg.

Chez le lapin

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une formulation de gadotéridol (1.0 M) a été administrée par voie intraveineuse à 15 lapines inséminées réparties en trois groupes, à raison d'une dose quotidienne de 0,4, 1,5 et 6,0 mmol/kg (1,3, 4,8 et 19,4 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle) du 6^e jour au 18^e jour de gestation (jour de l'insémination = 0). Le 29^e jour de gestation, les femelles ont subi une césarienne.

Un total de 14, 15, 13 et 14 lapines étaient gravides dans le groupe témoin et les groupes ayant reçu une faible dose, une dose intermédiaire, et une dose élevée, respectivement. Toutes les lapines gravides ont survécu jusqu'à la date prévue de la césarienne, excepté une lapine du groupe ayant reçu la faible dose et trois lapines du groupe ayant reçu la dose élevée qui ont avorté, une lapine du groupe qui a reçu la dose élevée qui a mis bas prématurément, et trois lapines du groupe ayant reçu la dose élevée qui sont mortes. La fréquence des lapines ayant reçu la dose élevée qui sont mortes ou ont mis bas spontanément (46,7 %) était significativement supérieure à celle des témoins ($p < 0,01$) indiquant qu'une dose quotidienne de gadotéridol de 6 mmol/kg était toxique pour la mère.

Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé à 0,4 ou 1,5 mmol/kg, et en l'absence de toxicité maternelle (chez les lapines gravides ayant survécu à la césarienne), aucun signe de toxicité embryonnaire ou fœtale ni de tératogénicité n'a été observé à aucune des doses. D'après ces résultats et dans les conditions de cette étude, la dose de gadotéridol sans effet nocif pour la mère a été de 1,5 mmol/kg; celle sans effet nocif pour l'embryon et le fœtus a été de 6 mmol/kg.

TOXICITÉ CHEZ LES JEUNES ANIMAUX

La formulation ProHance a été administrée par voie intraveineuse à des souris mâles et femelles 9, 12, 15, 18 et 21 jours après la naissance, à raison de 0,6, 1,2 et 2,5 mmol/kg (soit 0,5, 1 et 2 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle), après quoi une période de récupération sans médicament d'environ 7 semaines a été observée.

La dose maximale de ProHance tolérée par les souris a été de 2,5 mmol/kg; aucun effet n'a été détecté sur les plans de la mortalité, de la croissance, des tests neurocomportementaux ou de l'évaluation macro- et microscopique des tissus. Le seul changement associé à ProHance a été une diminution du temps de séparation balano-préputiale chez les mâles aux doses $\geq 0,6$ mmol/kg. Cette différence n'a pas toutefois été assimilée à un effet indésirable dans la mesure où elle ne coïncidait pas avec l'augmentation de l'exposition de 0,6 à 2,5 mmol/kg et qu'une différence de seulement 0,6 jour a été observée au niveau de la maturation sexuelle chez les mâles parmi les groupes de traitement. La dose sans effet nocif observé (DSENO) globale chez les jeunes animaux a donc été fixée à 2,5 mmol/kg (la dose la plus élevée évaluée, correspondant à 2 fois la dose recommandée chez l'être humain en fonction de la surface corporelle).

PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE

Effets sur le SNC chez la souris et le rat

L'effet de l'administration d'une dose unique de 0,5, 1,5 et 5,0 mmol/kg de gadotéridol par voie intraveineuse (conformément à la formulation ProHance) a été évalué dans différents modèles de souris et de rats.

À une dose de 5,0 mmol/kg, la formulation de gadotéridol a nettement inhibé l'orientation de la motilité chez la souris. On n'a pas observé un tel effet à des doses plus faibles. Le gadotéridol n'a pas montré de propriétés myorelaxantes, analgésiques, anti-convulsivantes, ou cataleptiques. Son administration n'a pas eu d'incidence sur la coordination centrale chez la souris, n'a pas stimulé la motilité spontanée chez la souris et n'a pas potentialisé l'anesthésie par l'hexobarbital chez la souris. Le réflexe linguomandibulaire et la transmission neuromusculaire n'ont pas été inhibés chez le rat.

Innocuité cardiovasculaire et rénale chez le chien

La formulation ProHance a été administrée par voie intraveineuse à des doses de 0,1, 0,25, 0,6 et 1,5 mmol/kg à trois chiens beagle anesthésiés (2 mâles, 1 femelle), avec un intervalle d'une heure entre les doses.

À des doses de 0,1 à 1,5 mmol/kg, ProHance a provoqué une légère augmentation des excréctions urinaires du sodium (de 20 à 150 % environ) et du potassium (de 10 à 65 % environ). De plus, une légère diminution de la pression artérielle (de 10 à 20 % environ) et de la pression systolique ventriculaire gauche (de 10 à 20 %) a été observée après l'administration de 0,1 mmol/kg, mais celle-ci a duré seulement trois minutes ou moins. Une diminution modérée de la pression artérielle (de 25 à 55 % environ) et de la pression systolique ventriculaire gauche (de 20 à 30 % environ) a été observée pendant 15 minutes à 1 heure après administration suite à des injections de 0,25 à 1,5 mmol/kg.

À des doses de 0,25 à 1,5 mmol/kg, il a été également observé une légère diminution du taux de sodium sérique (de 1 à 2 %); une baisse légère à modérée de la dP/dT (maximum); une légère augmentation du débit sanguin rénal (jusqu'à 30 %), de la fréquence respiratoire (jusqu'à trois fois), et une augmentation des intervalles PQ; et une augmentation légère à modérée de la dP/dT (minimum). Après administration de 0,6 à 1,5 mmol/kg, une légère augmentation de pH de l'urine et de la pression télédiastolique ventriculaire gauche (de 50 à 150 % environ), ainsi que d'une légère diminution du temps de la dP/dT (maximum) ont été notées. D'autres changements observés après des doses de 1,5 mmol/kg incluent une légère diminution transitoire des protéines sériques (de 10 à 20 % environ), une baisse légère à modérée de la fréquence cardiaque (de 20 à 50 % environ), et une légère augmentation de la production d'urine (de 10 à 35 % environ), du taux de filtration glomérulaire (de 5 à 10 % environ), du volume d'éjection systolique (de 20 à 50 % environ), et des intervalles QT et QRS.

Hémostase chez le chien

La formulation ProHance a été administrée par voie intraveineuse à la dose unique de 1,5 mmol/kg de gadotéridol à deux chiens et deux chiennes. Les injections ont été administrées à un débit d'environ 0,5 mL/s. Une très légère diminution du fer sérique (8,6 %) a été observée 5 minutes après l'administration. Au-delà de 15 minutes, les valeurs du fer sérique étaient comparables aux valeurs observées avant l'administration. Le seul autre changement statistiquement significatif était une légère diminution du temps de prothrombine plasmatique (6,3 %) 60 minutes après l'administration. En raison de la direction du changement observé dans le temps de prothrombine, cette petite différence n'a pas été considérée comme représentant un effet indésirable sur l'hémostase.

PARTIE III

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Gadotéridol pour injection USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ProHance^{MD} et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ProHance.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Si vous avez des problèmes de rein, vous pourriez être atteint(e) d'une maladie rare appelée **Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN)** après avoir reçu un médicament comme ProHance. La peau de la personne atteinte de FSN s'épaissit et devient rugueuse et dure, ce qui rend difficile la flexion des articulations. La FSN peut se propager à d'autres parties de l'organisme et même causer la mort. Les patients qui ont des problèmes de rein ne doivent pas utiliser ProHance à moins que leur professionnel de la santé ne soit d'avis que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques possibles. Consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après avoir reçu ProHance :

- enflure, durcissement et resserrement de la peau;
- plaques rouges ou foncées sur la peau;
- peau qui brûle ou qui démange;
- taches jaunes sur le blanc des yeux;
- raideur des articulations, difficulté à bouger ou à tendre les bras, les mains, les jambes ou les pieds;
- douleur profonde dans l'os de la hanche ou dans les côtes;
- faiblesse musculaire.

Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé après vous avoir administré ProHance, si vous présentez un risque d'être atteint(e) de FSN. Il pourrait vous administrer une dose plus faible et attendre plus longtemps avant de vous administrer de nouveau le médicament.

Ne pas utiliser par voie intrathécale

En cas d'injection dans le canal rachidien (par injection intrathécale), les agents de contraste à base de gadolinium comme ProHance peuvent entraîner des effets secondaires potentiellement mortels tels que :

- Coma (perte de conscience prolongée)
- Encéphalopathie (altérations du fonctionnement cérébral)
- Convulsions (perte temporaire de conscience et de contrôle musculaire)
- Décès

ProHance est réservé à l'administration intraveineuse (IV) uniquement.

Pour quoi ProHance est-il utilisé ?

ProHance est un agent de contraste utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- Chez les adultes et les enfants (y compris les nouveau-nés) il est utilisé pour réaliser une IRM du cerveau, de la colonne vertébrale et des tissus avoisinants
- Chez les adultes, il est aussi utilisé pour réaliser une IRM de la tête et du cou

Comment ProHance agit-il ?

ProHance fait paraître les tissus plus clairs, ce qui permet à votre professionnel de la santé de repérer les tissus anormaux pendant les examens d'IRM.

Quels sont les ingrédients dans ProHance ?

Ingrédients médicinaux : Gadotéridol

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, caltéridol calcique, eau pour injection, trométhamine et hydroxyde de sodium

ProHance est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ProHance est offert en solution injectable contenant 279,3 mg/mL de gadotéridol.

Ne prenez pas ProHance si :

- Si vous êtes allergique au gadotéridol ou à tout ingrédient non médicamenteux de ProHance
- ProHance ne doit pas être employé pour réaliser une IRM de la tête et du cou chez les enfants âgés de moins de 2 ans

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ProHance, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu des convulsions
- si vous avez des problèmes de rein
- si vous avez déjà eu des allergies ou de l'asthme
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament
- si vous êtes atteint(e) d'une affection appelée anémie hémolytique, qui comprend la drépanocytose
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. ProHance ne vous sera administré durant la grossesse que si votre médecin le juge absolument nécessaire. On ne sait pas si ProHance causera du tort à votre bébé à naître
- si vous allaitez ou prévoyez le faire. Vous ne devez pas allaiter pendant 24 heures après avoir reçu ProHance

Autres mises en garde à connaître

Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Des informations récentes montrent que le gadolinium (comme celui contenu dans ProHance) peut s'accumuler dans le cerveau après plusieurs utilisations et son effet sur le cerveau est inconnu à l'heure actuelle.

Voici ce que votre docteur fera :

- Il évaluera soigneusement s'il est nécessaire d'utiliser plusieurs doses
- Il utilisera la dose la plus faible

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ProHance :

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec ProHance.

Comment prendre ProHance :

- ProHance vous sera administré par un professionnel de la santé
- Il sera perfusé directement dans votre veine
- Il vous sera administré avant ou pendant l'examen d'IRM
- Suivez toutes les directives de votre professionnel de la santé

Dose habituelle :

- Votre professionnel de la santé déterminera la quantité de ProHance que vous recevrez
- La dose que vous recevrez dépendra de l'examen que vous devez subir et de votre poids
- Votre professionnel de la santé évaluera soigneusement s'il est nécessaire d'utiliser plusieurs doses
- Votre professionnel de la santé utilisera la dose la plus faible possible

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une trop grande quantité de ProHance, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ProHance ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ProHance. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé :

- | | |
|--|--------------------------------------|
| • modification du goût | • fièvre |
| • nausées | • transpiration excessive |
| • douleur, rougeur, sensation de chaleur ou de froid au point d'injection | • gêne au niveau des oreilles |
| • bouffées de chaleur | • diarrhée |
| • enflure du visage | • tintement d'oreilles (acouphène) |
| • vomissements | • modification temporaire de la voix |
| • anxiété | • raideur du cou |
| • inflammation des gencives | • mal de dos |
| • maux de tête | • raideurs articulaires |
| • étourdissements | • toux |
| • douleurs à la poitrine | • tremblements |
| • sensation cutanée anormale (picotements, fourmillements ou engourdissements) | • fatigue |
| • sécheresse de la bouche et de la gorge | • sensation de faiblesse |
| • démangeaisons au niveau de la bouche | • douleur généralisée |
| • enflure de la langue | • douleur et enflure de la gorge |
| • éruption cutanée ou urticaire | • éternuements |
| • douleur abdominale | • rougeur des yeux |
| • diminution de l'appétit | • larmoiements |

Effets secondaires graves et mesures à prendre :

SYMPTÔME / EFFET	CONSULTEZ VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		CESSEZ DE PRENDRE DES MÉDICAMENTS ET OBTENEZ DE L'AIDE MÉDICALE IMMÉDIATEMENT
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réactions allergiques graves potentiellement mortelles : difficulté à respirer, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, écoulement nasal, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, battements du cœur très rapides			X
Fibrose Systémique Néphrogénique (FSN) chez les patients atteints d'une maladie rénale : peau épaisse et dure (qui ressemble parfois à de la pelure d'orange), diminution du mouvement et de la flexibilité des bras ou des jambes, faiblesse musculaire, douleur articulaire et musculaire			X
Problèmes cardiaques, notamment : - Angine de poitrine (quand le cœur ne reçoit pas assez d'oxygène) : douleur ou pression dans la poitrine, étourdissements, essoufflement, gêne généralisée - Arrêt cardiaque (quand le cœur arrête de pomper le sang) : évanouissement soudain, incapacité de respirer - Bradycardie : battements de cœur anormalement lents - Tension artérielle élevée : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur dans la poitrine, enflure au niveau des chevilles et des jambes, accélération du pouls ou palpitations cardiaques - Tension artérielle basse : étourdissements, évanouissement			X
Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST) dans le sang : urines foncées, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil			X
Problèmes nerveux : perte de conscience, coma, tremblements, convulsions, léthargie, engourdissements			X
INCONNU			
Problèmes pulmonaires : difficulté à respirer, bleuissement de la peau ou excès de liquide dans les poumons pouvant gêner la respiration, respiration sifflante et battements de cœur irréguliers			X
Insuffisance rénale aiguë (problèmes rénaux graves) : confusion mentale, démangeaisons ou éruptions cutanées, visage bouffi et enflure des mains, enflure des pieds ou des chevilles, diminution ou interruption de la production d'urine, gain de poids			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

ProHance doit être entreposé à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ProHance :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant <https://www.bracco.com/fr-ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-5820.

Le présent dépliant a été rédigé par BRACCO IMAGING Canada.



BRACCO IMAGING Canada
11065 boul. L.-H. Lafontaine, Anjou, Quebec, Canada H1J 2Z4

Date de révision : novembre 2025