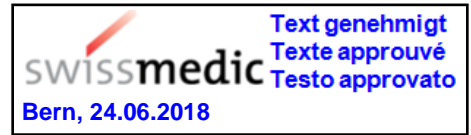


ProHance® 0.5 mmol/ml



Composition

Principe actif: Gadoteridolum

Excipients: Calteridolum calcicum 0.23 mg,
Trometamolium 1.21 mg,
Aqua q.s. ad solutionem pro 1 ml.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution d'injection

1 ml de ProHance contient 279.3 mg (0.5 mmol) de gadotéridol.

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Osmolarité à 37° C (mOsmol/kg d'eau) | 630 |
| Densité à 25° C (g/ml) | 1.14 |
| Viscosité à 20° C (cP) | 2.0 |
| Viscosité à 37° C (cP) | 1.3 |
| pH | 6.5 – 8.0 |

Indications/Possibilités d'emploi

Employé en imagerie par résonance magnétique (IRM), ProHance permet le rehaussement du contraste du cerveau, du rachis et des tissus adjacents, avec une meilleure visualisation de lésions accompagnées d'anomalies vasculaires ou de lésions supposées être dues à une rupture de la barrière hématoencéphalique.

ProHance est aussi utilisée lors de l'IRM corporelle, par exemple dans les maladies de la tête, du cou, du foie, du sein, du squelette, des muscles et des parties molles.

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.

Posologie/Mode d'emploi

Le patient restera à jeun les deux heures précédant l'examen.

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.

La dose recommandée chez l'adulte et l'enfant est de 0,1 mmol/kg de la solution 0,5 M (0,2 mL/kg).

Dans quelques cas exceptionnels, comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0.2 mmol/kg peut être administrée. *Instructions posologiques spéciales*

Insuffisance rénale

ProHance ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min./1.73 m}^2$) et aux patients durant la période pré-opératoire ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic est nécessaire et ne peut être obtenu par IRM sans produit de contraste (voir «*Mises en garde et précautions*»). Si l'administration de ProHance est nécessaire, la dose ne doit pas dépasser 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) de poids corporel et au cours d'un examen, il convient de ne pas administrer plus d'une dose. Etant donné qu'on ne dispose pas d'informations sur l'administration itérative, l'injection de ProHance ne doit pas être répétée à moins que l'intervalle entre les injections soit d'au moins de 7 jours.

Enfants de plus de 6 mois

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, ProHance ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation et à une dose n'excédant pas 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) de poids corporel. Au cours d'un examen, ne pas administrer plus d'une dose. Etant donné qu'on ne dispose pas d'informations sur l'administration itérative, l'injection de ProHance ne doit pas être répétée à moins que l'intervalle entre les injections soit d'au moins de 7 jours.

L'administration de ProHance chez l'enfant de moins de 6 mois n'est pas recommandée.

Tout examen du corps entier est déconseillé chez l'enfant de moins de 18 ans.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Malgré tout, utiliser avec prudence chez les sujets âgés (voir «*Mises en garde et précautions*»).

Pour assurer une injection complète du produit de contraste, rincer après la canule après l'injection avec 5 ml de solution physiologique. L'IRM à contraste rehaussé devrait être achevée dans l'heure suivant l'injection de ProHance.

Avant l'administration, les préparations parentérales doivent faire l'objet d'un contrôle visuel de la limpidité et de la coloration dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. On détruira les restes de produit de contraste non utilisés.

Contre-indications

Sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un clip vasculaire.

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

ProHance est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois.

Mises en garde et précautions

Les règles et principes généraux de sécurité usuels en IRM valent également pour l'utilisation du produit de contraste ProHance. Les méthodes diagnostiques mises en œuvre sous produit de contraste doivent l'être sous la direction d'un médecin ayant subi une formation spéciale et parfaitement au courant des procédures à suivre.

Les patients présentant une allergie connue aux médicaments ou d'autres réactions d'hypersensibilité doivent être observés étroitement pendant le traitement ainsi que l'administration du produit de contraste et même au-delà, si le médecin le juge nécessaire compte tenu du patient.

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été également rapportées avec ProHance. Ces réactions présentaient des degrés de gravité distincts, y compris choc anaphylactique et décès. Elles concernaient un ou plusieurs systèmes ou organes, notamment le système respiratoire, cardiovasculaire et mucocutané. Symptômes fréquemment observés: sécheresse de la gorge, irritation de la gorge, dyspnée, sensation d'oppression thoracique, sensation de chaleur, dysphagie, brûlure, œdème pharyngé ou laryngé, hypotension.

Les cas de choc anaphylactique rapportés lors de l'usage de ProHance sont très rares. Les médicaments et appareils nécessaires doivent être disponibles pour le cas où des réactions graves se produiraient.

Comme avec les autres produits de contraste contenant du gadolinium, des mesures de précaution particulières doivent être prises chez les patients dont le seuil épiléptogène est abaissé. Elles incluent une surveillance étroite de ces patients et la disponibilité et la proximité de tout matériel et médicament nécessaires pour un traitement immédiat des convulsions éventuelles.

Insuffisance rénale

Avant l'administration de ProHance, il est recommandé de vérifier la présence d'une insuffisance rénale chez tous les patients par des analyses de laboratoire.

Le gadotéridol étant éliminé par filtration glomérulaire, on usera de prudence en cas d'insuffisance rénale sévère (voir aussi «*Pharmacocinétique*» et «*Instructions posologiques spéciales*»).

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après utilisation de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine <30 ml/min./1,73 m²). Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, étant donné que 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 et aux patients durant la période pré-opératoire ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic est nécessaire et ne peut être obtenu par IRM sans produit de contraste.

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 hémodialisés (cf. «*Pharmacocinétique: Cinétique dans des situations cliniques particulières*»).

Nourrissons

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, ProHance ne doit être administré aux patients de 6 à 12 mois qu'après un examen approfondi de la situation.

Sujets âgés

Etant donné que la clairance rénale du gadotéridol peut être diminuée chez le sujet âgé, il est particulièrement important d'examiner les patients de plus de 65 ans concernant une éventuelle insuffisance rénale.

Lorsque ProHance n'est pas injecté au moyen d'une seringue à usage unique, on veillera très scrupuleusement à ne pas contaminer la seringue avec des résidus de détergent.

En cas d'examens séquentiels ou itératifs prévus suite à l'examen clinique du médecin, on ménagera des intervalles de temps suffisants entre les injections de manière à ce que la substance puisse être éliminée normalement.

L'utilisation de produits de contraste peut entraîner des réactions anaphylactoïdes menaçant en partie le pronostic vital, de type cardiovasculaire (choc) ou respiratoire (œdème laryngé, bronchospasme), ainsi que des symptômes abdominaux, de l'urticaire, un œdème de Quincke ou des complications neurologiques.

À chaque examen, il convient donc de disposer du personnel nécessaire pour une réanimation cardiopulmonaire d'urgence ainsi que des moyens correspondants (oxygène, adrénaline, matériel de perfusion, possibilités d'intubation et de ventilation, entre autres).

Il est indispensable d'être parfaitement au courant des mesures d'urgence.

Après administration du produit de contraste, le patient devra rester sous surveillance pendant au moins 30 à 60 minutes, puisque l'expérience montre que la plupart des accidents graves interviennent durant cette période.

Interactions

Jusqu'à présent, aucune interaction médicamenteuse avec le gadotéridol n'a été signalée.

Ni les essais cliniques ni les examens biologiques n'ont fourni d'indications significatives quant à de possibles interactions.

Grossesse/Allaitement

Il n'existe pas d'expériences sur l'administration de ProHance chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir «*Données précliniques*»). Le gadotéridol ne doit

pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite son administration.

Une très faible excrétion des produits de contraste contenant du gadolinium s'effectue dans le lait maternel (voir «Données précliniques»). À des doses cliniques, en raison de la faible quantité éliminée dans le lait et de la faible résorption dans le tractus intestinal, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson. 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.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Compte tenu du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique, aucun effet sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines n'a été constaté du fait de l'emploi du gadotéridol, ou un effet négligeable.

Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés suite à l'administration de ProHance. Les effets indésirables déclarés spontanément sont listés avec la fréquence «inconnu».

Les fréquences sont indiquées comme suit: «très fréquent» ($\geq 1/10$); «fréquent» ($< 1/10$, $\geq 1/100$); «occasionnel» ($< 1/100$, $\geq 1/1000$); «rare» ($< 1/1000$, $\geq 1/10\ 000$); «très rare» ($< 1/10\ 000$), «inconnu» (fréquence non estimable sur la base des données disponibles).

Système immunitaire

Occasionnel: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Inconnu: angiooedema

Troubles psychiatriques

Rare: anxiété.

Système nerveux

Occasionnel: céphalées, paresthésie, vertiges, modifications du goût.

Rare: baisse des performances intellectuelles, troubles de la coordination, convulsions.

Inconnu: perte de connaissance, coma, réaction vasovagale.

Troubles oculaires

Occasionnel: augmentation du flux lacrymal.

Oreille et conduit auditif

Rare: acouphènes.

Système cardiaque

Rare: intervalle P-R prolongé, fréquence cardiaque élevée, troubles de la conduction AV, arrêt cardiaque, bradycardie

Inconnu: arrêt cardiaque.

Système vasculaire

Occasionnel: rougeur cutanée, hypotension, hypertension.

Organes respiratoires

Rare: spasme du larynx, dyspnée, rhinite, toux, apnée, respiration sifflante.

Inconnu: arrêt respiratoire, œdème pulmonaire.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausées.

Occasionnel: xérostomie, vomissements.

Rare: diarrhée, douleurs abdominales, œdème de la langue, prurit oral, gingivite, selles molles, dysphagie, augmentation de la salivation.

Troubles cutanés

Occasionnel: prurit, éruption cutanée, urticaire.

Rare: œdème facial.

Système musculo-squelettique

Rare: rigidité.

Troubles rénaux et urinaires

Inconnu: défaillance rénale aiguë.

Troubles généraux et réactions au site d'administration

Occasionnel: douleurs au point d'injection, réaction au site de l'injection (notamment due à l'extravasation du produit de contraste) asthénie.

Rare: douleurs thoraciques, pyrexie.

Examens

Occasionnel: augmentation du rythme cardiaque.

Description d'un choix d'effets indésirables

Réactions vasovagales

Des réactions vasovagales entraînant, dans des cas rares, une syncope vasovagale, ont été rapportées pendant ou immédiatement après l'administration de gadotéridol. Cet état est souvent lié à des sentiments d'anxiété ou à des stimuli douloureux ou désagréables (p. ex. piqûre d'aiguille pour mise en place IV). D'autres symptômes fréquents sont les nausées, les vertiges et la diaphorèse.

Dans les cas graves, des syncopes peuvent se produire, les patients sont alors habituellement pâles et diaphorétiques avec conscience modifiée et présentent une bradycardie. De plus, les patients peuvent fréquemment être sujets à des pressentiments désagréables, à de l'agitation, à de la faiblesse et à un renforcement de la salivation. Une identification claire de cette réaction et un diagnostic différentiel par rapport aux réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques sont vitaux afin que les mesures de traitement adaptées puissent être appliquées afin de renverser le stimulus vagal.

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Comme avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium, des réactions d'hypersensibilité anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées avec le gadotéridol. Ces réactions présentaient des degrés de gravité distincts, y compris choc anaphylactique et décès. Elles concernent un ou plusieurs systèmes ou organes, dans la plupart des cas le système respiratoire, cardiovasculaire et/ou mucocutané. Les symptômes fréquemment rapportés incluent: sensation de resserrement dans la gorge, irritation de la gorge, dyspnée, troubles thoraciques, sensation de chaleur, dysphagie, brûlure, œdème pharyngé ou laryngé, hypotension.

Défaillance rénale aiguë

Des cas de défaillance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients présentant une insuffisance rénale grave préexistante.

Fibrose néphrogénique systémique

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés suite à l'utilisation du gadotéridol, la plupart chez des patients auxquels d'autres produits de contraste contenant du gadolinium étaient administrés simultanément (cf. «*Mises en garde et précautions*»).

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'ayant été rapporté à ce jour, les symptômes correspondants n'ont pu être identifiés. Le gadotéridol peut être éliminé par hémodialyse. Il n'est toutefois pas établi qu'une hémodialyse puisse prévenir une fibrose néphrogénique systémique (FNS).

Propriétés/Effets

Code ATC: V08CA04

Mécanisme d'action:

ProHance est une solution aqueuse stérile claire, incolore à légèrement jaunâtre, destinée aux injections. Dans les conditions d'emploi, ProHance est une solution hypertonique dont l'osmolarité est approximativement le double de celle du plasma. ProHance ne contient pas de conservateurs.

Le principe actif de ProHance, le gadotéridol, est une substance dotée de propriétés paramagnétiques qui développe un moment magnétique lorsqu'elle est placée dans un champ magnétique, développant un magnétisme local relativement élevé capable de prolonger le taux de relaxation des protons H avoisinants. En résonance magnétique nucléaire, la visualisation des tissus cérébraux sains et pathologiques dépend en partie de l'intensité différentielle des signaux RF (onde de radiofréquence) due 1) à la densité des protons, 2) au temps de relaxation spin-réseau longitudinal T1 des protons, et 3) au temps de relaxation spin-spin transversal T2 des protons. Dès que le gadotéridol est placé dans un champ magnétique, il raccourcit les temps de relaxation T1 dans les tissus cibles. Aux doses recommandées, l'effet le plus sensible est obtenu lors de séquences en spin-écho pondérées T1.

Une barrière hémato-encéphalique lésée ou une anomalie vasculaire peuvent être source d'accumulation de gadotéridol dans des lésions du type néoplasie, abcès ou infarctus subaigu.

Pharmacocinétique

Distribution

Après administration IV, la pharmacocinétique du gadotéridol chez le sujet sain évolue en fonction d'un modèle ouvert à deux compartiments. La demi-vie moyenne de distribution est d'environ 12 minutes. Le volume de distribution d'env. 129 ml/kg correspond à celui du liquide extracellulaire. Chez le rat, on n'a trouvé aucun indice de liaison aux protéines.

Métabolisme

Aucune preuve de biotransformation n'a pu être apportée; le gadotéridol n'est pas métabolisé.

Élimination

La demi-vie moyenne d'élimination du gadotéridol est d'environ 1 heure et 34 minutes. La substance est exclusivement éliminée par voie rénale (le taux d'excrétion atteignant en 24 h env. 95 % de la dose injectée).

La clairance rénale du gadotéridol correspond pour l'essentiel à la clairance plasmatique (env. 1.41 ml/min./kg contre 1.50 ml/min./kg). Cette quasi-identité confirme la voie d'excrétion majeure dans les urines. La clairance correspond à celle de substances éliminées par filtration glomérulaire.

Cinétique dans des situations cliniques particulières

La demi-vie de distribution n'est guère affectée par une insuffisance rénale modérée à sévère.

En cas d'insuffisance rénale modérée, la demi-vie d'élimination, qui est d'1 heure et 34 minutes chez le sujet sain, augmente à 6 heures et 57 minutes, en cas d'insuffisance rénale sévère à 9 heures et 32 minutes. La clairance plasmatique est de 37.2 ml/min. en cas d'insuffisance rénale modérée, de 16.0 ml/min. en cas d'insuffisance rénale sévère.

Chez l'hémodialysé, ProHance est effectivement hémodialysé. Le taux de clairance du gadotéridol atteint 97 % de la clairance de la créatinine et 71 % de la clairance de

l'azote uréique du sang. Au terme de 3 séances de dialyse, on décèle encore dans le sang env. 2 % de la dose de gadotéridol injectée.

On ne dispose d'aucune donnée quant à la pharmacocinétique en cas d'insuffisance hépatique.

Données précliniques

Mutagénicité

Les propriétés mutagènes du gadotéridol ont été examinées lors d'une série de tests in vivo. Aucun indice parlant pour un potentiel mutagène n'a été mis en évidence.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité n'a été effectuée.

Reproduction

Des études sur la fertilité, la toxicité embryonnaire et la phase périnatale et postnatale ont été menées chez le rat et le lapin avec le gadotéridol appliqué par voie IV à des doses situées entre 6 et 10 mmol/kg (60 à 100 fois supérieures à la dose humaine) et ont mis en évidence des effets de toxicité paternelle, maternelle et embryonnaire.

Remarques particulières

Incompatibilités

ProHance ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Influence sur les méthodes de diagnostic

Aucune donnée disponible jusqu'à présent.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

ProHance ne doit pas être congelé. Les ampoules congelées sont à jeter.

Remarques concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15-25° C). Conserver à l'abri de la lumière. Tenir hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

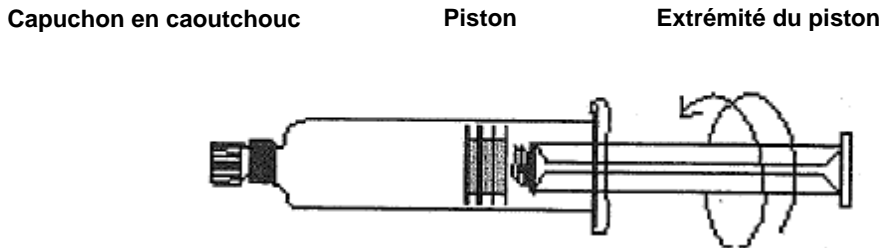
Réservé à un usage unique. Toute quantité résiduelle et d'autres matériaux doivent être éliminés.

Étiquette détachable pour le dossier du patient

L'étiquette détachable de traçabilité doit être collée dans le dossier médical du patient afin d'assurer une documentation exacte du produit de contraste contenant du gadolinium utilisé. La dose utilisée doit également être indiquée.

ProHance seringue préremplie

1) Tourner dans le sens des aiguilles d'une montre l'extrémité du piston dans la seringue et pousser le piston de quelques millimètres vers l'avant afin d'éliminer toute éventuelle résistance entre le piston et la membrane de la seringue.



2) Diriger la seringue préremplie vers le haut, enlever le capuchon en caoutchouc de la pointe de la seringue de façon aseptique et fixer par un mouvement tournant et en appuyant une canule stérile à usage unique ou un cathéter stérile à usage unique dont le raccord Luer est compatible.

3) Diriger la seringue préremplie vers le haut, pousser le piston vers l'avant jusqu'à ce que l'air disparaisse et que le liquide apparaisse à l'extrémité de la canule ou remplisse le cathéter. Réaliser l'injection après un test d'aspiration habituel. Rincer la seringue préremplie avec une solution saline physiologique afin de s'assurer que toute la dose du produit de contraste a été injectée.

Numéro d'autorisation

52599, 52273 (Swissmedic)

Présentation

Seringues préremplies de 10 ml à 2.793 g (5.0 mmol): 1 et 5, [B].

Seringues préremplies de 15 ml à 4.1895 g (7.5 mmol): 1 et 5, [B].

Seringues préremplies de 17 ml à 4.7481 g (8.5 mmol): 1 et 5, [B].

Information professionnelle ProHance 0.5 mmol/ml combined FI
Approuvée par Swissmedic:24.06.2018 /Status Avril 2018

Flacons de 5 ml à 1.3965 g (2.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Flacons de 10 ml à 2.793 g (5.0 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Flacons de 15 ml à 4.1895 g (7.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Flacons de 20 ml à 5.586 g (10 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Flacons de 50 ml à 13.965 g (25 mmol): 1, 10 [B].

Titulaire de l'autorisation

BRACCO SUISSE SA, Cadempino

Mise à jour de l'information

Avril 2018

PROHANCE 0.5 mmol/ml



Zusammensetzung

Wirkstoff: Gadoteridolum

Hilfsstoffe: Calteridolum calcicum 0.23 mg, Trometamolium 1.21 mg, Aqua q.s. ad solutionem pro 1 ml.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung.

1 ml ProHance enthält 279.3 mg (0.5 mmol) Gadoteridol.

| | |
|---|-----------|
| Osmolarität bei 37°C (mOsmol/kg Wasser) | 630 |
| Dichte bei 25°C (g/ml) | 1.14 |
| Viskosität bei 20°C (cP) | 2.0 |
| Viskosität bei 37°C (cP) | 1.3 |
| pH | 6.5 – 8.0 |

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Beim Einsatz in der Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht ProHance eine Kontrastverstärkung des Gehirns, des Rückenmarks und des umgebenden Gewebes mit verbesserter Darstellung von Läsionen mit abnormer Vaskularität oder von Läsionen, die mutmasslich mit einer Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke einhergehen. ProHance wird auch für die Ganzkörper-MRT eingesetzt, wie z.B. Krankheitszustände an Kopf, Hals, Leber, Brust, dem muskuloskelettalem System sowie den Weichteilen. ProHance sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Dosierung/Anwendung

Zwei Stunden vor der Untersuchung soll der Patient nüchtern bleiben.

Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende Kontrastverstärkung erzielt wird. Die Dosis wird abhängig vom Körpergewicht des Patienten berechnet und sollte die in diesem Abschnitt angegebene empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten.

Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Erwachsenen beläuft sich auf 0,1 mmol/kg einer 0,5 M Lösung (0,2 mL/kg). In Ausnahmefällen wie z.B. Verdacht auf Gehirnetastasen oder andere kontrastarme Läsionen kann die zusätzliche Gabe von 0.4 ml/kg (0.2 mmol/kg) gerechtfertigt sein.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Eingeschränkte Nierenfunktion

ProHance sollte bei Patienten mit schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1.73m²) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“). Falls die Anwendung von ProHance notwendig ist, sollte die Dosis 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) Körpergewicht nicht übersteigen und während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur

wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von ProHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Kinder ab 6 Monaten

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte ProHance bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) Körpergewicht angewendet werden. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von ProHance nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage. Die Anwendung von ProHance wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen. Von einem Ganzkörper-Scan bei Kindern unter 18 Jahren wird abgeraten.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Trotzdem ist bei älteren Patienten Vorsicht geboten (siehe „*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*“).

Um eine vollständige Injektion des Kontrastmittels sicherzustellen, sollte nach der Injektion mit 5 ml physiologischer Kochsalzlösung nachgespült werden. Die kontrastverstärkte MRT sollte binnen einer Stunde nach der Injektion von ProHance abgeschlossen sein.

Parenterale Präparate sollten vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden, sofern Lösung und Behältnis dies zulassen. Unverbrauchte Restmengen an Kontrastmittel sind zu entsorgen.

Kontraindikationen

Schrittmacher, Clips.

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung

ProHance ist kontraindiziert bei Kindern unter 6 Monaten.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Die für die Magnetresonanz-Bildgebung generell notwendigen Überlegungen und Vorkehrungen zur Sicherheit gelten auch beim Einsatz von ProHance als Kontrastmittel. Diagnostische Verfahren unter Verwendung von Kontrastmitteln sollten unter der Anleitung eines entsprechend ausgebildeten Arztes durchgeführt werden, der mit dem anzuwendenden Verfahren gründlich vertraut ist.

Patienten mit bekannter Arzneimittelallergie oder anderen überempfindlichkeits-ähnlichen Reaktionen müssen während der Behandlung sowie der Verabreichung des Kontrastmittels und, wenn dies vom Arzt auf Grund des Patientenzustandes als notwendig erachtet wird, darüber hinaus engmaschig beobachtet werden.

Wie bei anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln gibt es auch bei ProHance Berichte über anaphylaktische/anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese Reaktionen zeigten sich mit unterschiedlichem Schweregrad, einschliesslich anaphylaktischem Schock und Tod. Sie betrafen ein oder mehrere Körpersysteme, vor allem das respiratorische, kardiovaskuläre und mukokutane System waren betroffen. Häufig beobachtete Symptome waren trockener Hals, Halsirritation, Dyspnoe, Engegefühl in der Brust, Hitzegefühl, Dysphagie, Brennen, Pharynx-, bzw. Larynxödem, Hypotension.

Über einen anaphylaktischen Schock wurde sehr selten beim Gebrauch von ProHance berichtet. Notwendige Medikamente und Geräte müssen vorhanden sein, falls schwerwiegende Reaktionen vorkommen.

Wie bei anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit einer niedrigen Reizschwelle für Krampfanfälle spezielle Vorsichtsmassnahmen notwendig. Diese beinhalten eine enge Überwachung dieser Patienten sowie die Verfügbarkeit von Ausrüstung und Medikamenten für eine unverzügliche Behandlung möglicher Krampfanfälle.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von ProHance bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

Da Gadoteridol durch glomeruläre Filtration ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Vorsicht geboten (siehe auch „*Pharmakokinetik*“ und „*Spezielle Dosierungsanweisungen*“).

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht auch bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit ProHance eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann. Eine Hämodialyse kurz nach der Verabreichung von ProHance kann bei Patienten hilfreich sein, um ProHance aus dem Körper zu entfernen. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung von NSF bei Patienten angezeigt ist, die sich nicht schon einer Hämodialyse unterziehen (vgl. „*Pharmakokinetik: Kinetik in besonderen klinischen Situationen*“).

Säuglinge

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte ProHance bei Patienten im Alter von 6 bis 12 Monaten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Menschen

Da die renale Clearance von Gadoteridol bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

Wird ProHance nicht mit Einmal-Spritzen injiziert, so ist peinlich darauf zu achten, dass die Spritzen nicht mit Spuren von Reinigungsmittelrückständen kontaminiert sind. Falls nach klinischer Beurteilung des Arztes sequentielle oder wiederholte Untersuchungen erforderlich sind, sollten ausreichende Zeitabstände zwischen den Verabreichungen eingeplant werden, um eine normale Clearance der Substanz aus dem Körper zu ermöglichen.

Wie auch bei Anwendung von anderen Kontrastmitteln können bei Gadoteridol anaphylaktoide Reaktionen mit unter Umständen lebensbedrohlichen kardiovaskulären (Schock) oder respiratorischen (Larynx-Ödem, Bronchospasmus) sowie

Abdominalsymptomen, Urtikaria, Angioödem oder neurologischen Komplikationen auftreten.

Bei jeder Untersuchung müssen deshalb die personellen Voraussetzungen für die Notfalltherapie gegeben sein und das notwendige Material verwendungsbereit sein (Sauerstoff, Adrenalin, Infusionsmaterial, Intubations- und Beatmungsmöglichkeiten, u.a.). Es ist unbedingt erforderlich, mit der Anwendung der Notfallmassnahmen vertraut zu sein. Nach Kontrastmittelgabe soll der Patient noch mindestens 30 bis 60 Minuten unter Aufsicht bleiben, da erfahrungsgemäss die Mehrzahl aller schweren Zwischenfälle innerhalb dieser Zeit auftritt.

Interaktionen

Arzneimittelinteraktionen mit Gadoteridol sind bisher nicht bekannt.

Weder durchgeführte klinische Studien noch Laborwerte ergaben signifikante Hinweise auf Interaktionen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ProHance bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe „*Präklinische Daten*“). Gadoteridol darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadoteridol aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe „*Präklinische Daten*“). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von ProHance für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Anhand des pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profils wird keine oder eine vernachlässigbare Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen durch den Gebrauch von Gadoteridol erwartet.

Unerwünschte Wirkungen

Die nachfolgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach der Anwendung von ProHance berichtet. Spontan gemeldete unerwünschte Wirkungen sind mit der Häufigkeit „Unbekannt“ aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($< 1/10, \geq 1/100$); gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1'000$); selten ($< 1/1'000, \geq 1/10'000$); sehr selten ($< 1/10'000$), unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Immunsystem

Gelegentlich: anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Unbekannt: Angioödem

Psychiatrische Störungen

Selten: Ängstlichkeit

Nervensystem

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Parästhesie, Schwindel, Geschmacksveränderung
Selten: mentaler Leistungsabfall, gestörte Koordination, Konvulsion
Unbekannt: Bewusstlosigkeit, Koma, vasovagale Reaktion

Augen

Gelegentlich: erhöhter Tränenfluss

Ohr und Innenohr

Selten: Tinnitus

Herz

Selten: verlängertes P-R-Intervall, erhöhte Herzfrequenz, AV-Knotenrhythmus, Bradykardie
Unbekannt: Herzstillstand

Gefässe

Gelegentlich: Hautrötung, Hypotonie, Hypertonie

Atmungsorgane

Selten: Laryngospasmus, Dyspnoe, Rhinitis, Husten, Apnoe, pfeifendes Atmen
Unbekannt: Atemstillstand, Lungenödem

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Erbrechen

Selten: Durchfall, Bauchschmerzen, Zungenödem, oraler Pruritus, Gingivitis, weicher Stuhl, Dysphagie, erhöhter Speichelfluss

Haut

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag, Urtikaria

Selten: Gesichtssödem

Muskelskelettsystem

Selten: Steifheit

Nieren und Harnwege

Unbekannt: akutes Nierenversagen

Reaktionen an der Applikationsstelle

Gelegentlich: Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle (möglicherweise durch Paravasation), Asthenia

Selten: Brustschmerz, Pyrexie

Untersuchungen

Gelegentlich: erhöhte Herzfrequenz

Beschreibung von ausgewählten unerwünschten Wirkungen

Vasovagale Reaktionen

Vasovagale Reaktionen, die selten zu vasovagaler Synkope führten, wurden während oder sofort nach Gadoteridolanwendung berichtet. Dieser Zustand ist oft verbunden mit Angstgefühlen oder schmerzhaften bzw. unangenehmen Reizen (z.B. Nadelstich für IV-Platzierung). Häufige Symptome sind auch Übelkeit, Schwindel und Diaphoresis. In schweren Fällen können Synkopen auftreten. Die Patienten sind dann gewöhnlich blass und diaphoretisch bei verändertem Bewusstseinszustand und Bradykardie. Zusätzlich können Patienten häufig auch von unangenehmen Vorahnungen, Ruhelosigkeit, Schwäche und verstärktem Speichelfluss geplagt werden. Eine klare Erkennung dieser Reaktion und eine Differentialdiagnose von Überempfindlichkeits-, bzw. anaphylaktischen Reaktionen ist lebenswichtig, damit die richtigen Behandlungsmassnahmen angewandt werden können, um den vagalen Reiz umzukehren.

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

Wie mit anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln gab es Berichte über anaphylaktische/anaphylaktoide Überempfindlichkeitsreaktionen mit Gadoteridol. Diese Reaktionen zeigten sich mit unterschiedlichem Schweregrad, eingeschlossen anaphylaktischer Schock und Tod. Sie betreffen ein oder mehrere Körpersysteme, meistens das respiratorische, kardiovaskuläre und/oder mukokutane System. Häufig berichtete Symptome schliessen ein: Engegefühl im Hals, Halsirritation, Dyspnoe, Brustbeschwerden, Hitzegefühl, Dysphagie, Brennen, Rachen- oder Kehlkopfödem, Hypotonie.

Akutes Nierenversagen

Fälle von akutem Nierenversagen wurden bei Patienten mit vorbestehender schwerwiegender eingeschränkter Nierenfunktion berichtet.

Nephrogene systemische Fibrose

Einzelfälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) wurden bei Gadoteridol-Anwendung berichtet, die meisten bei Patienten, denen gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel verabreicht wurden (vgl. „*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*“).

Überdosierung

Bislang wurde kein Fall von Überdosierung bekannt, daher sind auch keine Symptome einer eventuellen Überdosierung bekannt. Gadoteridol kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: V08CA04

Wirkungsmechanismus

ProHance ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche, sterile, wässrige Lösung, die zur Injektion bestimmt ist. Unter Anwendungsbedingungen ist ProHance hypertonisch, wobei die Osmolarität etwa dem Zweifachen derjenigen des Plasmas entspricht. ProHance enthält keine Konservierungsstoffe.

Gadoteridol als Wirkstoff von ProHance ist eine paramagnetische Substanz und entwickelt als solche ein magnetisches Moment, sobald sie in ein magnetisches Feld eingebracht wird. Das von der paramagnetischen Substanz verursachte magnetische Moment führt zu einem relativ grossen lokalen magnetischen Feld, das die

Relaxationsrate von Wasserprotonen in der Umgebung der paramagnetischen Substanz verlängern kann. Bei der Magnetresonanz-Bildgebung hängt die Darstellung von gesundem und pathologischem Hirngewebe zum Teil von Unterschieden der Radiofrequenz-Signalstärke ab, die auftreten bei Unterschieden 1) der Protonendichte; 2) der longitudinalen Spin-Gitter Relaxationszeiten (T1); und 3) der Spin-Spin oder transversalen Relaxationszeit. Sobald Gadoteridol in ein magnetisches Feld eingebracht wird, verkürzt es die T1-Relaxationszeiten in den Zielgeweben. In den empfohlenen Dosen wird der Effekt mit grösster Sensitivität in sogenannten T1-gewichteten Sequenzen beobachtet.

Ein Defekt der Blut-Hirn-Schranke oder der normalen Vaskularität erlaubt eine Kumulation von Gadoteridol bei Läsionen wie beispielsweise Neoplasmen, Abszessen und subakuten Infarkten.

Pharmakokinetik

Distribution

Nach intravenöser Verabreichung von Gadoteridol entspricht die Pharmakokinetik bei gesunden Probanden einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell. Die mittlere Verteilungs-Halbwertszeit beträgt etwa 12 Minuten. Das Verteilungsvolumen von ca. 129 ml/kg entspricht demjenigen des extrazellulären Wassers. Untersuchungen an Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Plasmaproteinbindung.

Metabolismus

Eine nachweisbare Biotransformation oder ein Abbau von Gadoteridol konnte nicht beobachtet werden.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Gadoteridol beträgt etwa 1 Stunde und 34 Minuten. Die Substanz wird ausschliesslich mit dem Harn ausgeschieden (Ausscheidungsrate ca. 95% der innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion ausgeschiedenen Dosis).

Bei Gadoteridol entspricht die renale Clearance im Wesentlichen der plasmatischen Clearance (ca. 1.41 ml/min/kg bzw. 1.50 ml/min/kg). Dieser Befund weist darauf hin, dass das Präparat hauptsächlich durch die Niere eliminiert wird. Die Clearance ähnelt derjenigen von Substanzen, die der glomerulären Filtration unterliegen.

Kinetik in besonderen klinischen Situationen

Bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz wird die Verteilungs-Halbwertszeit nur unwesentlich beeinträchtigt.

Die Eliminationshalbwertszeit erhöht sich im Vergleich zu gesunden Probanden mit 1 Stunde und 34 Minuten bei mittelschwerer Niereninsuffizienz auf 6 Stunden und 57 Minuten resp. auf 9 Stunden und 32 Minuten bei schwerer Beeinträchtigung der Nierenleistung.

Die Serumclearance beträgt 37.2 ml/min bei mittelschwerer und 16.0 ml/min bei schwerer Niereninsuffizienz.

Bei hämodialysepflichtigen Patienten wird ProHance effektiv hämodialysiert. Die Clearancerate von Gadoteridol beträgt 97% der Kreatininclearance und 71% der Blutharnstoff-Nitrogen-Clearance. Nach 3 Dialysesitzungen verbleiben noch ca. 2% der injizierten Dosis Gadoteridol im Blut.

Daten zur Kinetik bei Leberinsuffizienz liegen bisher nicht vor.

Präklinische Daten

Mutagenität

Die mutagenen Eigenschaften von Gadoteridol wurden in einer Versuchsreihe von in-vivo Tests untersucht. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Kanzerogenität

Es wurden keine Kanzerogenitätsuntersuchungen durchgeführt.

Reproduktion

Untersuchungen zur Fertilität, Embryotoxizität und der peri-/postnatalen Phase mit i.v. verabreichtem Gadoteridol bei Ratten und Kaninchen ergaben im Dosisbereich von 6-10 mmol/kg (60-100-fache Humandosis) Hinweise auf paternal-, maternal- und embryotoxische Effekte.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

ProHance darf nicht mit anderen Medikamenten gemischt werden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Bis zum jetzigen Zeitpunkt keine bekannt.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden. ProHance darf nicht eingefroren werden. Eingefrorene Spritzen sollten verworfen werden.

Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15-25°C) lagern. Vor Licht geschützt aufbewahren. Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

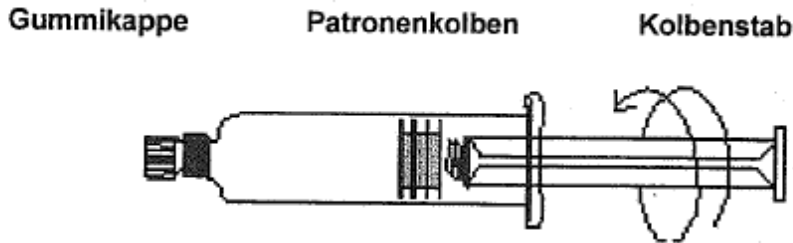
Nur zum Einmalgebrauch. Restmengen sowie anderes Material entsorgen.

Abziehetikette für das Patientendossier

Die Abziehetikette ist zur Rückverfolgung auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben.

ProHance Fertigspritze

1) Gewindespitze des Kolbenstabs im Uhrzeigersinn in den Patronenkolben drehen und ein paar Millimeter vorwärts schieben, um eine eventuelle Reibung zwischen Patronenkolben und Sprizentrommel zu brechen.



2) Fertigspritze nach oben richten, Gummikappe aseptisch von der Spritzenspitze entfernen und mit einer Stossdrehbewegung sterile Einweg-Kanüle oder sterilen Einweg-Schlauch mit kompatibelem Luer-Anschluss aufsetzen.

3) Fertigspritze nach oben richten, Kolben nach vorne schieben, bis die Luft entwichen ist und sich Flüssigkeit an der Kanülenspitze zeigt oder in den Schlauch eintritt. Die Injektion nach dem üblichen Aspirationsverfahren durchführen. Zur Sicherstellung der vollständigen Kontrastmittelabgabe, Fertigspritze danach mit physiologischer Kochsalzlösung spülen.

Zulassungsnummer

52599, 52273 (Swissmedic)

Packungen

Fertigspritzen 10 ml zu 2.793 g (5.0 mmol): 1 und 5, [B].

Fertigspritzen 15 ml zu 4.1895 g (7.5 mmol): 1 und 5, [B].

Fertigspritzen 17 ml zu 4.7481 g (8.5 mmol): 1 und 5, [B].

Durchstechflaschen 5 ml zu 1.3965 g (2.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Durchstechflaschen 10 ml zu 2.793 g (5.0 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Durchstechflaschen 15 ml zu 4.1895 g (7.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Durchstechflaschen 20 ml zu 5.586 g (10 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

Durchstechflaschen 50 ml zu 13.965 g (25 mmol): 1, 10 [B].

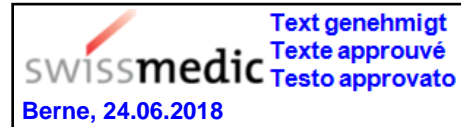
Zulassungsinhaber

BRACCO SUISSE SA, Cadempino

Stand der Information

April 2018

PROHANCE 0.5 mmol/ml



Composition

Active substance(s): gadoteridol

Excipients: calteridol calcium 0.23 mg, tromethamine 1.21 mg, water QS to make 1 ml solution.

Pharmaceutical form and active substance quantity per unit

Solution for injection.

1 ml ProHance contains 279.3 mg (0.5 mmol) gadoteridol.

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Osmolarity at 37°C (mOsmol/kg water) | 630 |
| Density at 25°C (g/ml) | 1.14 |
| Viscosity at 20°C (cP) | 2.0 |
| Viscosity at 37°C (cP) | 1.3 |
| pH | 6.5 – 8.0 |

Indications/Uses

Using Magnetic Resonance Imaging (MRI), ProHance provides contrast enhancement of the brain, spine and surrounding tissues resulting in improved visualisation of lesions with abnormal vascularity or those thought to cause a disruption of the normal blood-brain barrier. ProHance is also used for whole body MRI including the head, neck, liver, breast, musculoskeletal system and soft tissue pathologies.

ProHance should be used only when diagnostic information is essential and not available with unenhanced magnetic resonance imaging (MRI).

Dosage/Administration

The patient should fast for two hours prior to the investigation.

The lowest dose that provides sufficient enhancement for diagnostic purposes should be used. The dose should be calculated based on the patient's body weight, and should not exceed the recommended dose per kilogram of body weight detailed in this section.

The recommended dose for children and adults is 0.1 mmol/kg of an 0.5 M solution (0.2 ml/kg). In exceptional cases, such as in patients suspected of having cerebral metastases or other poorly enhancing lesions, the additional administration of 0.4 ml/kg (0.2 mmol/kg) may be justified.

Special dosage instructions

Patients with impaired renal function

ProHance should only be used in patients with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73m²) and in patients in the peri-operative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI (see "*Warnings and precautions*"). If it is necessary to use ProHance, the dose should not exceed 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) body weight and not more than one dose should be used during a scan. Because of the lack of information on repeated administration, ProHance injections should not be repeated unless the interval between injections is at least 7 days.

Infants from 6 months

Due to immature renal function in infants up to 1 year of age, ProHance should only be used in these patients after careful consideration at a dose not exceeding 0.2 ml/kg

(0.1 mmol/kg) body weight. More than one dose should not be used during a scan. Because of the lack of information on repeated administration, ProHance injections should not be repeated unless the interval between injections is at least 7 days. Use of ProHance is not recommended in children less than 6 months of age. Whole-body scans are not recommended in children less than 18 years of age.

Elderly patients (aged 65 years and above)

No dosage adjustment is necessary. Caution should, however, be exercised in elderly patients (see "*Warnings and precautions*").

To ensure complete injection of the contrast medium, the injection should be followed by a 5 ml normal saline flush. The contrast-enhanced MRI procedure should be completed within one hour of the ProHance injection.

Prior to administration, parenteral preparations should be visually inspected for particulate matter and discolouration insofar as the solution and container so permit. Any unused remaining amounts of contrast medium are to be disposed of.

Contraindications

Pacemakers, clips.

Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients listed under Composition.

ProHance is contraindicated in children under 6 months of age.

Warnings and precautions

The safety considerations and precautions generally required for magnetic resonance imaging also apply when using ProHance as a contrast medium. Diagnostic procedures that involve the use of contrast media should be carried out under the direction of a physician with the prerequisite training and a thorough knowledge of the procedure to be performed.

Patients with a history of drug allergies or other hypersensitivity-like reactions should be closely observed during the procedure and the contrast medium administration, as well as for the time the physician deems necessary given the patient's condition.

As with other contrast media containing gadolinium, there have also been reports of anaphylactic/anaphylactoid/hypersensitivity reactions with ProHance. These reactions manifested with various degrees of severity, including anaphylactic shock or death. They involved one or more body systems, mostly respiratory, cardiovascular and mucocutaneous systems. Frequently observed symptoms were dry throat, throat irritation, dyspnoea, tightness in the chest, heat discomfort, dysphagia, burning, pharyngeal oedema and/or laryngeal oedema and hypotension.

Anaphylactic shock has been very rarely reported with the use of ProHance. Appropriate drugs and instruments must be readily available in the event that serious reactions occur.

As with other contrast media containing gadolinium, special precautions are necessary in patients with a low seizure threshold. Such precautions include close monitoring of these patients as well as the availability of the equipment and medicinal products needed for the rapid treatment of possible seizures.

Patients with impaired renal function

Prior to administration of ProHance, it is recommended that all patients be screened for renal dysfunction by obtaining laboratory tests.

Given that gadoteridol is cleared from the body by means of glomerular filtration, caution should be exercised in patients with severely impaired renal function (also see "*Pharmacokinetics*" and "*Special dosage instructions*").

There have been reports of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) associated with use of some gadolinium-containing contrast media in patients with acute or chronic severe renal impairment (GFR < 30 ml/min/1.73 m²). Patients undergoing liver transplantation are at particular risk as the incidence of acute renal failure is high in this group. As there is a possibility that NSF may occur with ProHance, it should therefore only be used in patients with severe renal impairment and in patients in the peri-operative liver transplantation period after careful risk/benefit assessment and if the diagnostic information is essential and not available with non-contrast enhanced MRI.

Haemodialysis shortly after ProHance administration may be useful at removing ProHance from the body. There is no evidence to support the initiation of haemodialysis for prevention or treatment of NSF in patients not already undergoing haemodialysis (cf. „*Pharmacokinetics: kinetics in specific clinical situations*“).

Infants

Due to immature renal function in infants up to 1 year of age, ProHance should only be used in patients 6 to 12 months of age after careful consideration.

Elderly patients

As the renal clearance of gadoteridol may be impaired in elderly patients, it is particularly important to screen patients aged 65 years and older for renal dysfunction.

If ProHance is injected using non-disposable syringes, scrupulous care must be taken to prevent residual contamination of the syringes with traces of cleansing agents.

If, after a clinical assessment on the part of the physician, sequential or repeat investigations are necessary, sufficient periods of time should be allowed between administrations to enable the substance to clear normally from the body.

As is also the case when other contrast media are used, anaphylactoid reactions plus life-threatening cardiovascular (shock) or respiratory (laryngeal oedema, bronchospasm) as well as abdominal symptoms, urticaria, angioedema or neurological complications may occur following the use of gadoteridol.

During each investigation, the prerequisite emergency care staff must therefore be on standby and the necessary material must be ready for use (oxygen, adrenaline, infusion material, intubation and ventilation options, amongst other things). It is essential that staff are familiar with the use of emergency measures. Following contrast medium administration, the patient should remain under medical supervision for at least a further 30 to 60 minutes, as experience shows that the majority of all serious incidents occurs within this period.

Interactions

There are no known drug interactions with gadoteridol.

Neither clinical trials nor laboratory tests yielded significant evidence of any interactions.

Pregnancy/lactation

There are no data from the use of ProHance in pregnant women.

Animal studies have not shown any direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see "*Preclinical data*"). Gadoteridol should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires use of gadoteridol. Gadolinium-containing contrast media are excreted into breast milk in very small amounts (see section "*Preclinical data*"). At clinical doses, no effects on the infant are anticipated due to the small amount excreted in milk and poor absorption from the gut. Continuing or discontinuing breastfeeding for a period of 24 hours after administration of ProHance should be at the discretion of the doctor and lactating mother.

Effects on ability to drive and use machines

On the basis of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles, no or negligible influence is expected with the use of ProHance on the ability to drive or use machines.

Undesirable effects

The following adverse reactions have been reported following the use of ProHance. Adverse reactions from spontaneous reporting are included with the frequency "not known".

The frequencies are defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($< 1/10$, $\geq 1/100$); uncommon ($< 1/100$, $\geq 1/1,000$); rare ($< 1/1,000$, $\geq 1/10,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Immune system disorders

Uncommon: anaphylactic/anaphylactoid reactions
Not known: angioedema

Psychiatric disorders

Rare: anxiety

Nervous system disorders

Uncommon: headache, paraesthesia, dizziness, taste disturbance
Rare: mental impairment, abnormal coordination, convulsion
Not known: loss of consciousness, coma, vasovagal reaction

Eye disorders

Uncommon: increased lacrimation

Ear and labyrinth disorders

Rare: tinnitus

Cardiac disorders

Rare: prolonged PR interval, increased heart rate, AV nodal rhythm, bradycardia
Not known: cardiac arrest

Vascular disorders

Uncommon: flushing, hypotension, hypertension

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Rare: laryngospasm, dyspnoea, rhinitis, cough, apnoea, wheezing
Not known: respiratory arrest, pulmonary oedema

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

Uncommon: dry mouth, vomiting

Rare: diarrhoea, abdominal pain, tongue oedema, oral pruritus, gingivitis, loose stools, dysphagia, hypersalivation

Skin and subcutaneous tissue disorders

Uncommon: pruritus, rash, urticaria

Rare: face oedema

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Rare: stiffness

Renal and urinary disorders

Not known: acute renal failure

General disorders and administration site conditions

Uncommon: injection site pain, injection site reactions (possibly as a result of paravasation), asthenia

Rare: chest pain, pyrexia

Investigations

Uncommon: increased heart rate

Description of selected undesirable effects

Vasovagal reactions

Vasovagal reactions, rarely leading to vasovagal syncope, have been reported during or immediately after the administration of gadoteridol. The condition is often related to emotional distress or painful/unpleasant stimuli (e.g. needle puncture for IV placement). Symptoms commonly experienced include nausea, dizziness and diaphoresis. In severe cases possibly leading to syncope, patients are usually pale and diaphoretic with altered state of consciousness and bradycardia. In addition, patients may frequently experience apprehension, restlessness, faintness and salivary hypersecretion. Proper recognition of this reaction and differential diagnosis with hypersensitivity/anaphylactoid reactions is vital in order to apply the appropriate treatment measures to revert the vagal stimulation.

Anaphylactic/anaphylactoid reactions

As with other gadolinium-containing contrast media, there have been reports of anaphylactic/anaphylactoid/ hypersensitivity reactions with gadoteridol. These reactions manifested with various degrees of severity, including anaphylactic shock or death. They involved one or more body systems, mostly respiratory, cardiovascular and/or mucocutaneous systems. Commonly reported symptoms include throat tightness, throat irritation, dyspnoea, chest discomfort, feeling hot, dysphagia, burning sensation, oedema in pharynx or larynx and hypotension.

Acute renal failure

Cases of acute renal failure have been reported in patients with pre-existing severe renal impairment.

Nephrogenic systemic fibrosis

Isolated cases of nephrogenic systemic fibrosis (NSF) have been reported with gadoteridol, most of which were in patients co-administered other gadolinium-containing contrast media (cf. "*Warnings and precautions*").

Overdose

There have been no cases of overdose reported to date, consequently, neither signs nor symptoms of overdosage have been identified. Gadoteridol can be removed by haemodialysis. However, there is no evidence that haemodialysis is suitable for prevention of nephrogenic systemic fibrosis (NSF).

Properties/Effects

ATC code: V08CA04

Mechanism of action

ProHance is a clear, colourless to slightly yellow sterile aqueous solution for injection. ProHance is hypertonic under conditions of use and has an osmolarity roughly twice that of plasma. ProHance contains no preservatives.

Gadoteridol, the active substance in ProHance, is a paramagnetic substance and, as such, develops a magnetic moment as soon as it is placed in a magnetic field. The magnetic moment produced by the paramagnetic substance results in a relatively large local magnetic field, which can enhance the relaxation rates of water protons in the vicinity of the paramagnetic substance. In magnetic resonance imaging, visualisation of normal and pathologic brain tissue depends in part on variations in the radiofrequency signal intensity that occur with 1) differences in proton density; 2) differences in the longitudinal spin-lattice relaxation times (T1); and 3) differences in the spin-spin or transverse relaxation time. As soon as it is placed in a magnetic field, gadoteridol decreases T1 relaxation times in the target tissues. At recommended doses, the effect is observed with greatest sensitivity in the T1-weighted sequences.

Disruption of the blood-brain barrier or abnormal vascularity allows accumulation of gadoteridol in lesions such as neoplasms, abscesses and sub-acute infarcts.

Pharmacokinetics

Distribution

The pharmacokinetics of intravenously administered gadoteridol in normal subjects conforms to a two-compartment open model. The mean distribution half-life is roughly 12 minutes. The volume of distribution of approx. 129 ml/kg is equal to that of extracellular water. No serum protein binding was detected in rats.

Metabolism

There was no detectable biotransformation or decomposition of gadoteridol.

Elimination

The mean elimination half-life of gadoteridol is roughly 1 hour and 34 minutes. The substance is eliminated solely in the urine (elimination rate approx. 95% of the dose excreted within 24 hours post-injection).

The renal and plasma clearance rates of gadoteridol are essentially identical (approx. 1.41 ml/min/kg and 1.50 ml/min/kg). This finding indicates that the preparation is mainly eliminated via the kidneys. Clearance is similar to that of substances which are subject to glomerular filtration.

Kinetics in specific clinical situations

The distribution half-life is only negligibly affected in patients with moderate to severe renal impairment.

Compared to the elimination half-life in healthy subjects, i.e. 1 hour and 34 minutes, the elimination half-life in patients with moderately severe renal impairment increases to 6 hours and 57 minutes and in patients with severely impaired renal function to 9 hours and 32 minutes.

Serum clearance is 37.2 ml/min in the case of moderately impaired renal function and 16.0 ml/min in the case of severely impaired renal function.

ProHance is effectively haemodialysed in haemodialysis-dependent patients. The clearance rate of gadoteridol is 97% of the creatinine clearance and 71% of the blood urea nitrogen clearance. After 3 dialysis sessions, approx. 2% of the injected gadoteridol dose remains in the blood.

Kinetic data from patients with hepatic impairment are not available to date.

Preclinical data

Mutagenicity

The mutagenic properties of gadoteridol have been investigated in a series of in-vivo tests. These tests yielded no evidence of any mutagenic potential.

Carcinogenicity

No carcinogenicity studies have been performed.

Reproductive toxicity

Studies on fertility, embryotoxicity and on the perinatal/postnatal phase performed on rats and rabbits that received IV gadoteridol yielded evidence of paternal, maternal and embryotoxic effects at doses within the range of 6-10 mmol/kg (60-100 times the human dose).

Other information

Incompatibilities

ProHance may not be mixed with other medicinal products.

Effects on diagnostic methods

None known to date.

Shelf life

Do not use this medicine after the expiry date ("EXP") stated on the container.

ProHance may not be frozen. Frozen syringes should be discarded.

Special precautions for storage

Store at room temperature (15-25°C). Store protected from light. Keep out of the reach of children.

Instructions for handling

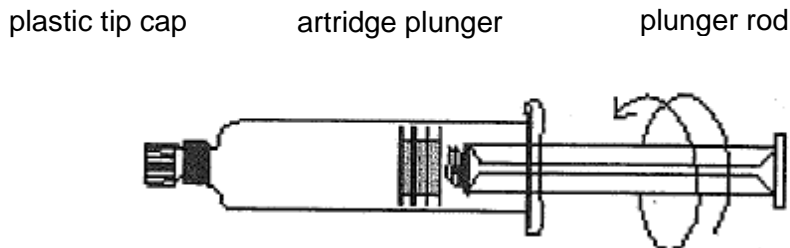
For single use only. Any unused medicinal product or other material should be disposed of.

Peel-off label for the patient record

The peel-off tracking label should be stuck onto the patient record to enable accurate recording of the gadolinium contrast medium used. The dose used should also be recorded.

ProHance Pre-Filled Syringe

1). Screw the threaded tip of the plunger rod clockwise into the cartridge plunger and push forward a few millimetres to break any friction between the cartridge plunger and syringe barrel.



2). Holding syringe erect, unscrew the plastic tip cap from the tip of the syringe and attach either a sterile, disposable needle or tubing with a compatible luer lock using a push-twist action.

3). Hold the syringe erect and push plunger forward until all of the air is evacuated and fluid either appears at the tip of the needle or the tubing is filled. Following the usual aspiration procedure, complete the injection. To ensure complete delivery of the contrast medium, the injection should be followed by a normal saline flush.

Marketing authorisation number

52599, 52273 (Swissmedic)

Packs

10 ml pre-filled syringes containing 2.793 g (5.0 mmol): 1 and 5, [B].

15 ml pre-filled syringes containing 4.1895 g (7.5 mmol): 1 and 5, [B].

17 ml pre-filled syringes containing 4.7481 g (8.5 mmol): 1 and 5, [B].

5 ml vials containing 1.3965 g (2.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

10 ml vials containing 2.793 g (5.0 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

15 ml vials containing 4.1895 g (7.5 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

20 ml vials containing 5.586 g (10 mmol): 1, 5, 10, 20 [B].

50 ml vials containing 13.965 g (25 mmol): 1, 10 [B].

Marketing authorisation holder

BRACCO SUISSE SA, Cadempino

Date of revision of the text

April 2018