

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.

Posologie/Mode d'emploi

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

Dose usuelle

Adultes

La posologie recommandée de ProHance est de 0.2-0.6 ml par kg de poids corporel (0.1-0.3 mmol/kg de poids corporel) en perfusion intraveineuse rapide (à la vitesse

usuelle de 1 ml/min., mais dans tous les cas inférieure à 10 ml/min.) ou par injection en bolus.

Pour visualiser la plupart des pathologies cérébrales et rachidiennes, on recommande une posologie de 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) de poids corporel.

Chez les patients supposés avoir des métastases cérébrales ou d'autres lésions mal révélées, on pourra faire suivre dans les 30 minutes une nouvelle administration de 0.4 ml/kg (0.2 mmol/kg), suivie d'une IRM afin de renforcer la valeur informative de l'examen.

Une posologie de 0.2 ml/kg (0.1 mmol/kg) de poids corporel est recommandée pour la représentation du système musculosquelettique, et des parties molles, des tissus extracrâniens et extraspinaux.

L'administration d'un total de 0.6 ml/kg (0.3 mmol/kg) de poids corporel peut être justifiée lorsque des décisions thérapeutiques importantes (opération, radiothérapie, chimiothérapie) dépendent de l'examen.

Instructions posologiques spéciales

Insuffisance rénale

ProHance ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min./1.73 m²) 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 hémodialysés (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'examen 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.

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.

Information professionnelle ProHance 0.5 mmol/ml combined FI
Approuvée par Swissmedic: 11 décembre 2013

Rare: 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, 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 spinréseau 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.

Le gadotéridol ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique saine. Il n'y a donc pas d'accumulation de la substance ni dans le tissu cérébral intact ni lors de lésions laissant la barrière hémato-encéphalique intacte (p. ex. kystes, cicatrisation postopératoire, etc.). Une barrière hémato-encéphalique lésée ou une anomalie vasculaire peuvent toutefois 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.

Elimination

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

Mutagenicité

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.

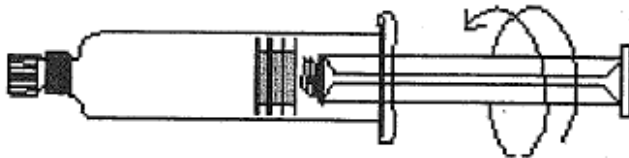
ProHance seringue préremplie

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.

Capuchon en caoutchouc

Piston

Extrémité du piston



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].

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, Manno

Information professionnelle ProHance 0.5 mmol/ml combined FI
Approuvée par Swissmedic: 11 décembre 2013

Mise à jour de l'information:

Décembre 2013