

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PROHANCE, 279,3 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Gadoteridol 279,3 mg/ml (0,5 M).

Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ProHance wordt alleen voor diagnostische doeleinden gebruikt.

Bij visualisatie d.m.v. magnetische resonantie (MRI), verhoogt gadoteridol (ProHance) het contrast van letsels gelegen ter hoogte van de hersenen, het myelum en de omliggende weefsels. Dit resulteert in een verbeterde visualisatie van letsels met een abnormale vascularisatie of letsels die de normale bloed-hersenbarrière beschadigen. ProHance kan ook aangewend worden voor MRI van het hele lichaam, inclusief hoofd, hals, lever, borst, spier- en beendergestel.

ProHance mag uitsluitend worden gebruikt wanneer diagnostische informatie noodzakelijk is en niet kan worden verkregen zonder verhoging van het contrast bij onderzoek met behulp van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

4.2 Dosering en wijze van toediening

*** Dosering**

De laagste dosis, die nog voldoende verhoging van het contrast geeft voor diagnostische doeleinden, moet worden gebruikt. De dosis moet worden berekend op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt, en mag de in deze rubriek vermelde aanbevolen dosis per kilogram lichaamsgewicht niet overschrijden.

- Volwassenen

Voor beeldvorming van het spier- en beendergestel, de extracraniale en extraspinale weefsels bedraagt de aanbevolen dosis ProHance 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

Voor visualisatie van lever, borst, cerebrale en medullaire pathologieën ligt de aanbevolen dosis ProHance tussen 0,1 en 0,3 mmol/kg (0,2 - 0,6 ml/kg).

Dosissen van 0,3 mmol/kg (0,6 ml/kg) worden aanbevolen bij patiënten waarvan men vermoedt dat ze cerebrale metastasen hebben of andere laesies die weinig contrast vormen.

- Pediatriche patiënten vanaf a terme geboren neonaten

De aanbevolen dosis ProHance voor MRI van cerebrale en medullaire pathologieën bedraagt 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

De veiligheid en werkzaamheid bij dosissen hoger dan 0,1 mmol/kg en bij sequentiële of herhaalde toedieningen, werden niet aangetoond.

Gebruik voor een MRI van het hele lichaam wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

ProHance mag bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$) en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI (zie rubriek 4.4). Indien het nodig is ProHance te gebruiken dient de dosis niet groter te zijn dan 0.1 mmol/kg lichaamsgewicht. Niet meer dan één dosis mag worden gebruikt bij een scan. Wegens het ontbreken van informatie over herhaalde toedieningen dient ProHance niet herhaald te worden toegediend tenzij het interval tussen de injecties tenminste 7 dagen bedraagt.

Ouderen (van 65 jaar en ouder)

Een dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht. Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4).

Neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar

Omwille van de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar, mag ProHance alleen gebruikt worden bij deze patiënten na een zorgvuldige afweging bij een dosis die niet hoger ligt dan 0,1 mmol/kg lichaamsgewicht. Er mag niet meer dan één dosis gebruikt worden tijdens een scan. Vanwege het gebrek van informatie over herhaalde toediening, mogen de injecties met ProHance niet herhaald worden, tenzij het interval tussen de injecties ten minste 7 dagen bedraagt.

*** Wijze van toediening**

Intraveneus gebruik.

Om zich ervan te verzekeren dat het contrastmiddel volledig werd toegediend, dient de injectie ervan onmiddellijk te worden gevolgd door een injectie met 5 ml fysiologisch serum.

De visualisatieprocedure moet ten laatste één uur na de injectie met ProHance beëindigd zijn.

Zie ook rubriek 6.6.

Voorzichtigheid is aangewezen gedurende de injectie van een contrastmiddel om extravasatie te vermijden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor andere contrastmiddelen op basis van gadolinium.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met een voorgeschiedenis van allergieën, geneesmiddelenbijwerkingen of andere op overgevoeligheid gelijkende aandoeningen moeten nauwgezet gevolgd worden gedurende de procedure en de toediening van het contrastmiddel, evenals voor een door de arts als nuttige geachte duur van een periode, afhankelijk van de toestand van de patiënt.

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoeligheidsreacties met ProHance. Deze reacties traden op in verschillende graden van ernst, waaronder anafylactische shock of het overlijden van de patiënt. Ze betroffen één of meerdere lichaamsstelsels, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane stelsels. Gevallen van anafylactische shock werden zeer zelden gemeld bij het gebruik van ProHance.

De medicamenten en instrumentaria nodig om een noodtherapie te kunnen instellen, moeten bij de hand zijn.

Nierfunctiestoornis

Het wordt aanbevolen alle patiënten vóór toediening van ProHance te screenen op een nierfunctiestoornis door het uitvoeren van laboratoriumtesten.

Er zijn gevallen gemeld van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) die in verband zijn gebracht met het gebruik van enkele gadoliniumhoudende contrastmedia bij patiënten met een ernstige acute of chronische nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30ml/min/1,73 m²). Patiënten die een levertransplantatie ondergaan lopen een bijzonder risico aangezien de incidentie van acuut nierfalen verhoogd is bij deze patiënten. Omdat de mogelijkheid bestaat dat NSF zou kunnen optreden bij ProHance, dient het bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten tijdens de perioperatieve levertransplantatieperiode alleen te worden gebruikt na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's en na overweging of de diagnostische informatie essentieel is en niet kan worden verkregen met niet-contrastversterkte MRI.

Hemodialyse kort na toediening van ProHance kan zinvol zijn om ProHance uit het lichaam te verwijderen. Er is geen bewijs dat de inzet van hemodialyse ter preventie of behandeling van NSF bij patiënten die nog geen hemodialyse ondergaan, rechtvaardigt.

Ouderen

Aangezien de renale klaring van gadoteridol verminderd kan zijn bij ouderen is het vooral belangrijk patiënten van 65 jaar en ouder te screenen op nierfunctiestoornissen.

Om extravasatie te vermijden, is uiterste voorzichtigheid geboden tijdens de injectie van een contrastmiddel.

Sequentieel gebruik tijdens dezelfde diagnostische sessie werd tot nog toe enkel bestudeerd bij volwassenen bij gebruik voor het centrale zenuwstelsel. Indien de arts van mening is dat herhaalde dosering vereist is, dienen herhaalde doses binnen

dezelfde diagnostische sessie toegediend te worden met een tijdsinterval minder dan 30 minuten. Tussen herhaalde contrastverhoogde MRI-onderzoeken dient het tijdsinterval minstens 6 uur te bedragen. Op deze manier kan het contrastmiddel op normale wijze uit het lichaam geklaard worden.

In patiënten die epilepsieaanvallen of hersenlaesies hebben, kan de waarschijnlijkheid van de convulsies verhogen tijdens het onderzoek. Voorzorgsmaatregelen zijn nodig tijdens het onderzoek van deze patiënten (zoals monitoring van de patient) en de instrumenten en geneesmiddelen nodig voor een snelle behandeling van mogelijke convulsies moeten aanwezig zijn.

Neonaten en zuigelingen

Omwille van de onvolgroeide nierfunctie bij neonaten tot 4 weken oud en zuigelingen tot 1 jaar, mag ProHance alleen gebruikt worden bij deze patiënten na een zorgvuldige afweging.

Natrium:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tot op heden werden geen interacties met andere geneesmiddelen beschreven. Geen enkel klinisch relevant teken noch wijzigingen van de resultaten bij laboratoriumonderzoeken zijn beschreven na de toediening van ProHance.

Voorbijgaande storingen van het ijzergehalte in het serum (in de meeste gevallen lagen de waarden binnen de normale grenzen) werden na toediening van gadoteridol vastgesteld bij enkele patiënten. Deze storingen bleken echter klinisch niet relevant.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gadoteridol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoeken zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). ProHance dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij de klinische situatie van de vrouw het gebruik van gadoteridol vereist.

Borstvoeding

Gadoliniumhoudende contrastmedia worden in zeer kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Bij klinische doses worden geen effecten op de zuigeling verwacht gezien de kleine hoeveelheid die in de moedermelk wordt uitgescheiden en de slechte absorptie vanuit het maagdarmkanaal. Het doorgaan met het geven van borstvoeding of het onderbreken ervan gedurende een periode van 24 uur na toediening van ProHance dient te worden bepaald door de arts en de voedende moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gadoteridol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheidsmaatregelen en procedures die van toepassing zijn bij het gebruik van MRI moeten in acht genomen worden wanneer ProHance wordt toegediend om het contrast te verhogen.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met ProHance. Bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies werden vermeld met indicatie van de frequentie. Bijwerkingen die spontaan gemeld werden, werden vermeld met een frequentie 'niet bekend'. Er werden geen bijwerkingen gemeld met een incidentie groter dan 2%.

Systeem/ orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens van de klinische studies niet worden bepaald)
Immuunsysteem- aandoeningen			Anafylactische/ anafylactoïde reacties***	
Psychische stoornissen			Angst	
Zenuwstelsel- aandoeningen		Hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid, smaak- stoornissen	Mentale handicap, abnormale coördinatie, convulsies	Bewustzijnsverlies, coma, vasovagale reactie*
Oog- aandoeningen		Verhoogde traan- afscheiding		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Tinnitus	
Hartaan- doeningen			Nodale ritme- stoornissen	Hartstilstand
Bloedvat- aandoeningen		Flushing, hypotensie		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Laryngo- spasmen, dyspneu, rhinitis, hoest, apneu, piepende ademhaling	Ademstilstand, longoedeem

Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid	Droge mond, braken	Abdominale pijn, tongedeem, orale pruritus, gingivitis, losse stoelgang	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Pruritus, rash, urticaria,	Gezichts- oedeem	
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Stijfheid van de skeletspieren	
Nier- en urine- aandoeningen				Acuut nierfalen**
Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- aandoeningen		Pijn op de toedienings- plaats, reactie op de toedienings- plaats, asthenie	Borstpijn, pyrexie	
Onderzoeken		Verhoogde hartslag		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

* Vasovagale reactie

Vasovagale aanvallen, die zelden aanleiding geven tot een vasovagale syncope, werden gemeld gedurende of onmiddellijk na toediening van ProHance. De aandoening is vaak verbonden met het ervaren van emotionele stress of pijnlijke/onaangename stimuli (bijv. naaldprik voor het plaatsen van een intraveneuze lijn). Symptomen die vaak ervaren worden omvatten misselijkheid, duizeligheid en diaforese.

In ernstige gevallen, die mogelijk aanleiding kunnen geven tot een syncope, zijn de patiënten meestal bleek en diaforetisch met een gewijzigde staat van bewustzijn en bradycardie. Deze patiënten voelen zich vaak ook bezorgd, rusteloos, zwak en vertonen vaak overvloedige speekselsecretie. Een correcte identificatie van deze reactie en een differentiële diagnose met overgevoeligheds/anafylactoïde reacties is vitaal om de correcte behandelingsmaatregelen toe te passen om zo de vagale stimulatie terug te dringen.

** Acuut nierfalen

Gevalen van acuut nierfalen werden gemeld bij patiënten met een al bestaande ernstige nieraandoening.

*** Anafylactische/anafylactoïde reacties

Zoals met andere gadolinium chelaten, zijn er gevallen gemeld van anafylactische/anafylactoïde/overgevoelighedsreacties met ProHance. Deze reacties traden op in verschillende graden van ernst, waaronder anafylactische shock of het

overlijden van de patiënt. Ze betreffen één of meerdere lichaamsstelsels, vooral ademhalings-, cardiovasculaire en/of mucocutane stelsels. Symptomen die vaak gemeld werden omvatten vernauwing van de keel, keelirritatie, dyspneu, ongemak in de borst, warmtegevoel, dysfagie, branderig gevoel, oedeem van de keelholte of larynx, en hypotensie.

Nefrogene Systemische Fibrose:

Geïsoleerde gevallen van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF) zijn gemeld met ProHance, waarvan het merendeel bij patiënten die gelijktijdig andere gadoliniumhoudende contrastmedia toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

Het veiligheidsprofiel van ProHance is hetzelfde in kinderen en volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03, 1210 Brussel

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

email: adr@fagg.be.

Luxembourg

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

Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tot op heden werd geen enkel geval van overdosering beschreven, bijgevolg werden nog geen symptomen van overdosering vastgesteld.

Wanneer zich een geval van overdosering mocht voordoen, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd en moet een symptomatische behandeling worden ingesteld.

ProHance kan met hemodialyse worden verwijderd. Er is echter geen bewijs dat hemodialyse geschikt is ter preventie van Nefrogene Systemische Fibrose (NSF).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostica voor magnetische resonantie; gadoliniumderivaten; ATC-code: V08C A 04

Gadoteridol is een niet-ionisch contrastmiddel voor Nucleaire Magnetische Resonantie (NMR).

Binnen een magnetisch veld beperkt gadoteridol de duur van de relaxatie-fase T1 ter hoogte van de onderzochte zones.

In de aanbevolen dosis wordt het effect veel duidelijker zichtbaar tijdens de T1 - gewogen sequenties.

Maar, in geval van wijzigingen van de bloedhersenbarrière of de normale

vascularisatie, kan gadoteridol doordringen in letsels zoals neoplasieën, abcessen en subacute infarcten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van gadoteridol bij intraveneuze toediening komt overeen met een open tweekamer model met een gemiddelde distributiehelfwaardetijd van $0,20 \pm 0,04$ uur en een gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd van $1,57 \pm 0,08$ uur.

Gadoteridol wordt uitsluitend uitgescheiden via de urine; 24 uur na toediening is er gemiddeld $94,4 \pm 4,8$ % van de toegediende dosis uitgescheiden. Er werd geen enkele biotransformatie, noch degradatie van de molecule vastgesteld.

De renale klaring ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg) en de plasmaklaring ($1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg) van gadoteridol zijn in wezen identiek; dit betekent dat er bij de doorgang door de nieren geen enkele wijziging optreedt van de eliminatiekinetiek en dat het product bijna geheel via de nieren wordt uitgescheiden. Het distributievolume (204 ± 58 ml/kg) is equivalent aan het volume extracellulair vocht en de klaring is identiek aan die van substanties die onderhevig zijn aan glomerulaire filtratie.

Er werd geen eiwitbinding vastgesteld bij ratten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit

Studies met enkelvoudige dosissen bij muizen en ratten toonden aan dat de maximale niet-lethale dosis respectievelijk 7 mmol/kg en 10 mmol/kg bedroegen (dit is respectievelijk 20 en 30 keer de maximale klinische dosis).

Enkele vacuolaire veranderingen in het epitheel van de nierschors, reversibel na stopzetting van de behandeling, werden opgemerkt bij ratten en honden op de 28^{ste} dag durende studies met respectievelijke dosissen van meer dan 0,3 en 1,0 mmol/kg.

Mutagenese

In reeksen in vitro en in vivo testen toonde ProHance geen enkel mutageen effect. Zelfs bij metabole activatie werd er geen genetische, chromosomale of DNA beschadiging waargenomen.

Carcinogenese

Aangezien ProHance voor enkelvoudige toediening bedoeld is en geen mutageen potentieel bezit, werden geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd.

Voortplanting

Na toediening van ProHance werd er geen effect op de voortplanting waargenomen.

Teratogenese

ProHance oefende geen nadelige invloed uit op de embryonale of foetale ontwikkeling bij konijnen na toediening van dagelijkse doses die minstens 60 maal hoger liggen dan de aanbevolen dosis voor de mens (0,1 mmol/kg); bij ratten werden evenmin ongunstige effecten vastgesteld bij dagelijkse doses die minstens 100 maal hoger liggen dan 0,1 mmol/kg.

Een mogelijke irritatie na intra-arteriële toediening werd niet aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Calteridol calcium
- Tromethamine
- Zoutzuur
- Natriumhydroxide
- Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

ProHance mag met geen enkel ander product gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-30°C), beschermen tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons (type I) met grijze butyl stoppen en aluminium zegels die 5, 10, 15, 20 of 50 ml oplossing bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na het optrekken van ProHance in de injectiespuit, dient het contrastmiddel onmiddellijk toegediend te worden. ProHance mag niet verdund worden.

Vóór gebruik dient het product onderzocht te worden op eventuele beschadiging van de injectieflacon of de dichting.

Wanneer ProHance geïnjecteerd wordt met een niet-wegwerp-injectiespuit, dient nauwkeurig nagegaan te worden of dit materiaal niet verontreinigd is met restanten van reinigingsproducten.

Het contrastmiddel moet juist vóór gebruik in de injectiespuit opgetrokken worden. Geneesmiddelen of parenterale voeding mogen niet fysisch vermengd worden met contrastmiddelen en mogen niet toegediend worden in dezelfde intraveneuze lijn wegens potentiële chemische onverenigbaarheid.

Het afneembare traceeretiket op de flacon moet op het patiëntendossier worden aangebracht zodat nauwkeurig kan worden vastgelegd welk gadoliniumhoudend contrastmiddel is gebruikt. Ook dient de dosis te worden gedocumenteerd. Indien elektronische patiëntendossiers worden gebruikt, moet de naam van het produkt, het lotnummer en de dosis in het patiëntdossier worden ingegeven.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Oplossingen die niet worden gebruikt in één diagnostische sessie, dienen vernietigd te worden, samen met de gebruikte tubings.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN BE:

5 ml: BE199902
10 ml: BE199936
15 ml: BE199945
20 ml: BE199954
50 ml: BE430412

LU:

AMM n°: 2005088286

Nationaal nummer:

5 ml : 0347745
10 ml : 0347759
15 ml : 0347762
20 ml : 0347776
50 ml : 0699569

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

7 maart 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Deze samenvatting van de productkenmerken is voor het laatst goedgekeurd in: 11/2023.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PROHANCE, 279,3 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gadotéridol 279,3 mg/ml (0,5 M).

Excipients à effet notable:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

* *Posologie*

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

- *Adultes*

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

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

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

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

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

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

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

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

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

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

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

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

*** Mode d'administration**

Voie intraveineuse.

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

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

Voir aussi rubrique 6.6.

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité connue à d'autres produits de contraste à base de gadolinium.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

plupart des cas, il s'agissait des systèmes respiratoire, cardiovasculaire et/ou cutanéomuqueux.

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

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

Insuffisance rénale

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

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

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

Sujets âgés

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

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

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

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

Nouveau-nés et nourrissons

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

Sodium:

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du gadotéridol 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 rubrique 5.3). ProHance ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadotéridol.

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Description d'une sélection d'effets indésirables

*** Réactions vasovagales**

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

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

**** Insuffisance rénale aiguë**

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

***** Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes**

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

Fibrose néphrogénique systémique :

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

Patients pédiatriques :

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles

site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents de diagnostic par résonance magnétique ; dérivés du gadolinium ; code ATC : V08C A 04

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité

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

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

Mutagenicité

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

Carcinogénicité

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

Reproduction

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

Tératogenèse

ProHance n'a entraîné aucun effet défavorable sur le développement embryonnaire ou fœtal chez des lapins après administration de doses journalières au moins 60 fois supérieures à la dose recommandée chez l'homme (0,1 mmol/kg). Chez les rats, aucun effet indésirable n'a davantage été constaté pour des doses journalières au moins 100 fois supérieures à la dose de 0,1 mmol/kg.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

ProHance ne doit être mélangé à aucun autre produit.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante (15-30°C), à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre (type I) muni d'un bouchon en butyle gris et d'une capsule en aluminium, contenant 5, 10, 15, 20 ou 50 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Une fois que ProHance est aspiré dans la seringue, le produit de contraste doit être administré immédiatement. ProHance ne doit pas être dilué.

Avant utilisation, examinez le produit afin de vous assurer que le flacon et la fermeture n'ont pas été endommagés.

Lorsque ProHance est administré à l'aide de matériel non jetable (à usage multiple), une attention scrupuleuse doit être prise pour prévenir une contamination résiduelle de traces d'agents de nettoyage.

Le produit de contraste doit être aspiré dans la seringue juste avant son utilisation. Les médicaments et les produits de nutrition parentérale ne doivent pas être mélangés aux produits de contraste et ne doivent pas être administrés par la même voie intraveineuse en raison d'une incompatibilité chimique potentielle.

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

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

Les solutions non utilisées au cours d'une séance diagnostique doivent être éliminées ainsi que les tubulures.

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

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

Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

5 ml : BE199902
10 ml : BE199936
15 ml : BE199945
20 ml : BE199954
50 ml: BE430412

LU:

AMM n°: 2005088286
Numéro national:
5 ml : 0347745
10 ml : 0347759
15 ml : 0347762
20 ml : 0347776
50 ml : 0699569

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

07 mars 2005

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

La dernière date à laquelle ce RCP a été approuvé est : 11/2023.