ANSM - Mis à jour le : 03/06/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROHANCE 0,5 mmol/mL, solution injectable en seringue pré-remplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution injectable contient 279,3 mg de gadotéridol (équivalent à 0,5 mmol/mL de gadotéridol).

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (IV) en seringue pré-remplie.

Solution limpide, incolore à légèrement jaune, sans particules visibles.

Le pH de la solution est de 6,5 à 8,0 et l'osmolarité est de 630 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

PROHANCE est indiqué chez l'adulte et l'enfant de tout âge pour le :

- Rehaussement du contraste en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) des territoires crâniens, rachidiens et médullaires.

PROHANCE peut également être utilisé pour l'Imagerie par Résonance Magnétique des pathologies du corps entier.

Il permet la visualisation de structures anatomiques ou des lésions anormales et aide à la différenciation entre les tissus sains et pathologiques.

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.

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

Populations particulières :

Insuffisants rénaux

PROHANCE ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG 30 mL/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 masse corporelle. 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.

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

En raison de l'immaturité de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, PROHANCE ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de masse corporelle. Ne pas administrer plus d'une dose au cours de l'examen. 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.

La réalisation d'une IRM du corps entier n'est pas recommandée chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

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

Mode d'administration

PROHANCE est utilisé en voie intraveineuse et en utilisation monodose.

- Afin de garantir l’administration de la dose prescrite, l'injection devra être suivie d'un embole de 5 mL de solution injectable de chlorure de sodium 9 g/L.

- L'examen devra être réalisé dans l'heure qui suit l'injection.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

A administrer uniquement par voie intraveineuse.

Veiller à une injection intraveineuse stricte : en cas d'extravasation, on peut observer des réactions d'intolérance locale, nécessitant des soins locaux courants.

Ne pas utiliser en intrathécal.

Quelle que soit la dose injectée, un risque d'hypersensibilité existe.

Mises en garde

Tous les produits de contraste pour IRM peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes) ou retardées (jusqu'à 7 jours). Les réactions anaphylactiques sont immédiates et peuvent entraîner le décès. Elles sont indépendantes de la dose, peuvent survenir dès la première administration du produit, et sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction anaphylactique implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence, incluant un chariot d'urgence.

En cas de survenue d'une réaction, les patients devraient bénéficier d'un bilan immunologique immédiat et d'un bilan allergologique spécialisé après un délai minimum de 4 semaines.

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium, ayant des antécédents d'allergie, de réactions aux médicaments ou de troubles à type d'hypersensibilité ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de ré administration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

Les chocs anaphylactiques n'ont été que très rarement rapportés avec PROHANCE.

Précautions d'emploi

Hypersensibilité aux produits de contraste IRM

Avant l'examen :

- Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents.

Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer:

- une surveillance médicale,
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.
- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Avant l’administration de PROHANCE, un bilan biologique afin de rechercher une altération de la fonction rénale est recommandé chez les patients ayant des facteurs de risque et chez le sujet âgé.

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 ou DFG 30 mL/min/1,73m²). Les patients devant bénéficier d’une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l’incidence de l’insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu’il est possible que des cas de FNS surviennent avec PROHANCE, ce produit ne doit être administré qu’aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d’une transplantation hépatique qu’après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d’autres moyens que l’IRM avec injection de gadolinium.

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

Nouveau-nés et nourrissons

En raison de l’immaturité de la fonction rénale des nouveau-nés jusqu’à l’âge de 4 semaines et des nourrissons jusqu’à l’âge d’un an, PROHANCE ne doit être administré à ces patients qu’après un examen approfondi de la situation.

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.

Troubles du système nerveux central

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

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

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par seringue c'est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations à prendre en compte

+ Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine :

Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels: le médecin doit en être informé avant l'injection de complexe de gadolinium et disposer des moyens de réanimation.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de produits de contraste contenant du galodinium, y compris du gadotéridol, chez la femme enceinte sont limitées. Le gadolinium peut traverser la barrière placentaire. On ignore si l'exposition au gadolinium est associée à des effets indésirables pour le foetus. 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.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé durant les essais de fertilité (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Au cours des études cliniques sur 2827 patients, 6,3 % des patients ont présenté un effet indésirable lié à l'administration de PROHANCE

Les effets indésirables liés à l'utilisation de PROHANCE sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'administration de PROHANCE depuis sa commercialisation sont les nausées.

Les réactions d'hypersensibilité les plus fréquemment observées sont les réactions cutanées, qui peuvent être localisées, étendues ou généralisées. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection).

Les réactions immédiates peuvent comprendre un ou plusieurs types de manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, survenant de façon concomitante ou successive. Chacun de ces signes peuvent annoncer un état de choc qui n'évolue que rarement vers un décès.

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).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥1/100 à 11/10), peu fréquent (≥1/1 000 à 11/100), rare (≥1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système Organe Classe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Rare : réaction anaphylactique *
Affections psychiatriques	Rare : anxiété
Affections du système nerveux	Peu fréquent : céphalées, sensation vertigineuse, paresthésie, dysgueusie Rare : convulsion, coordination anormale, altération mentale Fréquence indéterminée : coma, réaction vasovagale **, perte de connaissance
Affections oculaires	Peu fréquent : augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : acouphènes
Affections cardiaques	Peu fréquent : accélération de la fréquence cardiaque Rare : troubles du rythme nodal Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque
Affections vasculaires	Peu fréquent : hypotension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : laryngospasme, dyspnée, toux, rhinite, apnée, sibilances Fréquence indéterminée : arrêt respiratoire, œdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Fréquent : nausée Peu fréquent : vomissement, bouche sèche Rare : diarrhée, douleur abdominale, œdème de la langue, prurit oral, gingivite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : prurit, urticaire, rash Rare : œdème de la face Fréquence indéterminée : fibrose systémique néphrogénique, angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare : raideur musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë***

Système Organe Classe	Fréquence : effet indésirable
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : douleur au point d'injection, réaction au site de l'injection (notamment due à l'extravasation du produit de contraste), asthénie Rare : fièvre, douleur thoracique

* Réactions anaphylactiques :

Comme avec les autres chélates de gadolinium, des cas de réactions anaphylactiques/ 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 respiratoires, cardiovasculaires et/ou cutanéo-muqueux. 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.

**Réactions vasovagales

Des réactions vasovagales, 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 afin de prendre les mesures thérapeutiques appropriées contre la stimulation vagale.

***Insuffisance rénale aiguë

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

Population pédiatrique

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant sont similaires à ceux observées chez l'adulte. Néanmoins les données ne proviennent que d'une seule étude pédiatrique ayant porté sur 103 enfants de 6 mois à 20 ans.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucun surdosage n'a été rapporté.

En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, produit de contraste pour imagerie par résonance magnétique, code ATC : V08CA04.

Le gadotéridol est un produit de contraste, paramagnétique, non ionique, utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique.

Le gadotéridol placé dans un champ magnétique diminue les temps de relaxation longitudinaux dans les régions ciblées. Aux doses recommandées, cet effet est particulièrement sensible dans des séquences pondérées par les temps de relaxation T1.

- osmolalité = 630 mOsm/kg
- viscosité à 20°C = 2 mPa.s

Système nerveux central

ProHance a été évalué dans 3 études cliniques portant sur un total de 562 adultes (298 hommes, 264 femmes) dont l'âge variait de 18 à 87 ans, pour lesquels un examen IRM était indiqué pour pathologie intracrânienne ou du rachis. Tous les patients ont reçu une dose intraveineuse unique de 0,1 mmol/kg de ProHance. L'accroissement du contraste a été observé dans toutes les études pour au moins 70% des patients avec une pathologie cérébrale et au moins 57% des patients avec une pathologie du rachis. Des informations supplémentaires ont été obtenues après injection du produit de contraste chez 43 à 76% des patients pour les tumeurs cérébrales et rachidiennes. Les diagnostics ont été modifiés entre les images pré-contraste et post-contraste dans 54-84% des cas pour les pathologies cérébrales et dans 33-76% des cas pour les pathologies rachidiennes.

Une étude a été menée pour évaluer l'efficacité d'une forte dose de ProHance (0,3 mmol/kg administrée sous la forme de deux injections cumulées de 0,1 mmol/kg puis 0,2 mmol/kg) en imagerie par RM de métastases cérébrales chez 67 patients. La lecture des images en aveugle et en ouvert a confirmé un nombre significativement plus élevé de lésions métastatiques détectées avec la dose de 0,3 mmol/kg comparativement à celle de 0,1 mmol/kg. Des informations diagnostiques supplémentaires ont été obtenues en termes de nombre de lésions, d'amélioration de la visualisation des lésions et d'une meilleure définition des bordures des lésions, avec la dose de 0,3 mmol/kg, dans 64 à 78% des cas, selon les lecteurs.

ProHance a également été évalué dans une étude clinique portant sur 103 enfants (54 garçons et 49 filles), avec un âge variant de 2 à 20 ans, ayant une indication d'IRM cérébrale ou rachidienne. ProHance a été administré en une dose unique de 0,1 mmol/kg. L'accroissement du contraste a été noté pour environ 60% des images et des informations diagnostiques supplémentaires ont été obtenues pour 30 à 95% des images.

Tête et cou

ProHance a été évalué à la dose de 0,1 mmol/kg dans deux essais avec analyse en aveugle des images portant sur un total de 133 adultes (74 hommes et 59 femmes), dont l'âge variait de 19 à 76 ans, chez lesquels était indiqué un examen IRM de la tête et du cou extracrânien ou

extrarachidien. Un accroissement du contraste a été noté sur environ 75-82% des images.

Dans 45-48% des cas, les images post-contraste ont apporté des informations diagnostiques supplémentaires.

Pathologies musculosquelettiques et des tissus mous.

Une étude a été conduite chez 174 patients (107 hommes et 66 femmes, 1 de sexe inconnu) dont l'âge variait de 11 à 83 ans, suspectés d'être porteurs de pathologies musculosquelettiques ou des tissus mous (tumeur primitive ou secondaire et maladie inflammatoire non aiguë). Pour l'analyse de l'efficacité diagnostique, 137 patients ont reçu une dose de 0,1 mmol/kg et 56 patients une dose de 0,3 mmol/kg (essentiellement pour des tumeurs primitives ou secondaires, des cas d'arthrite rhumatoïde et des maladies inflammatoires non aiguës). Les résultats ont montré que l'imagerie statique et dynamique à la dose de 0,1 mmol/kg ou de 0,3 mmol/kg apportait des informations diagnostiques supplémentaires pour un nombre significatif de patients, comparativement aux images pré-contraste, dans 16 % à 82% des cas pour l'imagerie statique et dans 11 à 95% des cas pour l'imagerie dynamique (tous lecteurs).

Foie

ProHance a été évalué dans une étude portant sur 201 patients adultes (102 hommes et 91 femmes) dont l'âge variait de 18 à 91 ans, chez lesquels une pathologie hépatique focale était fortement suspectée. L'évaluation des lecteurs en aveugle a montré que les images post-contraste fournissaient des informations diagnostiques supplémentaires dans 31 % à 68% des cas, comparativement aux images pré-contraste. Les diagnostics ont été modifiés par l'administration du produit de contraste dans 35 % à 78 % des cas.

Sein

ProHance a été évalué dans 2 essais cliniques chez 327 femmes dont l'âge variait de 20 à 79 ans, et chez lesquelles une pathologie du sein était suspectée. L'évaluation des images par des lecteurs en aveugle, pour des doses de 0,1 mmol/kg (111 patientes), 0,2 mmol/kg (109 patientes) et 0,3 mmol/kg (107 patientes), a montré que ProHance, à toutes les doses, permettait un accroissement du contraste des pathologies du sein dans 70% à 92% des cas et fournissait des informations supplémentaires chez 57% à 100% des patientes (tous lecteurs en aveugle, dans les 2 études).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La modélisation de la pharmacocinétique humaine a été bien décrite par un modèle de décroissance bi-exponentielle. L'ion gadoteridol est rapidement éliminé du plasma et est excrété dans les urines.

Une analyse pharmacocinétique de la population a été réalisée en concentration-temps après administration par voie générale, en utilisant les données de 79 sujets (51 adultes volontaires dont 24 ayant une fonction rénale altérée, et 28 enfants), âgés de 5 à 73 ans, après administration intraveineuse de gadoteridol. Le modèle de simulation montre que la cinétique du gadolinium, à partir l'âge de 2 ans, peut être décrite par un modèle bi-compartimental avec des coefficients allométriques standards et un effet de covariance de la clairance de la créatinine (reflétant le taux de filtration glomérulaire) appliqués à la clairance du gadolinium. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de référence (se basant sur la masse corporelle chez l'adulte) étaient cohérentes avec la physiologie présumée sous- jacente de la distribution et de l'élimination de ProHance.

<u>Distribution</u>

Le volume de distribution absolu (L) était plus bas chez les sujets jeunes, mais cet effet était largement compensé par la normalisation du volume par kg de masse corporelle. Contrairement à la clairance normalisée, le volume de distribution normalisé varie peu avec l'âge, les valeurs chez l'enfant étant dans les 15% des valeurs des adultes sans insuffisance rénale. Les valeurs

du volume de distribution plasmatique chez le sujet sans insuffisance rénale, pour l'ensemble des valeurs agrégées, étaient de 205 ± 25 mL/:kg. La demi-vie (alpha) de distribution chez les patients sans insuffisance rénale était de 0,235 ± 0,119 h. Chez les sujets plus jeunes, la demi-vie de distribution était plus basse, avec, pour la tranche d'âge 2-6 ans et celle de 6-12 ans, des valeurs respectivement de 60% et 78% des valeurs des adultes sans insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination (bêta) chez l'adulte sans insuffisance rénale était de 2,00 ± 0,437h. Chez les sujets plus jeunes, les demi-vies d'élimination étaient plus faibles pour les tranches d'âge 2-6 ans et 6-12 ans, atteignant 66% des valeurs de l'adulte.

Elimination

Les valeurs de clairance plasmatique, chez l'adulte sans insuffisance rénale, étaient de 1,38 ± 0,03 mL/min/kg. Chez les sujets plus jeunes, on observe des valeurs normalisées de clairance plus élevées, avec, chez les 2-6 ans et les 6-12 ans, des valeurs respectivement de 169% et 166% des valeurs de l'adulte sans insuffisance rénale. Une simulation a été réalisée pour évaluer les conséquences de l'utilisation d'une dose d'une mmol/kg chez les sujets les plus jeunes et les nouveau-nés. On a observé pour les groupes d'âges les plus jeunes, une tendance à des concentrations plus basses que la valeur médiane des adultes. Les demi-vies alpha ont montré une décroissance progressive avec l'âge, tandis que les demi-vies bêta étaient plus basses chez les patients aux alentours de 2 ans. La demi-vie la plus basse était observée chez l'enfant de 0 à 1 mois et était de 25,5% (garçon) et 26,1% (fille) des valeurs de l'adulte sans insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination (bêta) la plus faible était observée chez les enfants de 12 à 24 mois avec des valeurs de 78,0 et 78,5 % de celles de l'adulte sans insuffisance rénale. L'emploi de doses basées sur le masse corporelle chez l'enfant de moins de 2 ans donne des valeurs d'ASC et de Cmax similaires, ou plus faibles, que celles rapportées chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, confirmant qu'aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour cette population pédiatrique.

L'excrétion urinaire cumulée moyenne était réduite en fonction du degré d'insuffisance rénale et représentait 85,8% ± 13,4 de la dose injectée 7 jours après l'administration, comparativement à celle des sujets normaux (94,4 ± 4,8% de la dose injectée en 24h).

Au cours de l'hémodialyse, le taux de clairance du gadotéridol était comparable à celui de la créatinine et de l'urée sanguine. Environ 72% de la dose injectée ont été éliminés du sang après la première séance de dialyse, 91% après la seconde et 98% après la troisième.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les administrations de dose unique chez la souris et le rat ont montré que la dose maximale non-létale était de 7 mmol/kg et 10 mmol/kg respectivement (plus de 20 et 30 fois, respectivement, la dose clinique maximale de 0,3 mmol/kg).

Des modifications de type vacuolisation de l'épithélium cortical rénal, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été observées chez le rat et le chien durant des études sur 28 jours pour des doses supérieures à 0,3 mmol/kg et 1 mmol/kg respectivement.

ProHance n'a montré aucun effet génotoxique dans des séries d'essais *in vitro* et *in vivo*.

Dans la mesure où ProHance est destiné à une administration unique, et est dépourvu d'effet génotoxique, aucune étude de carcinogenicité n'a été menée.

Une étude de fertilité a été conduite chez le rat Sprague-Dawley avec ProHance à la dose maximale IV de 6 mmol/kg/jour. Aucun effet sur la fonction reproductive n'a été observé après administration de ProHance.

ProHance n'exerce aucune action négative sur le développement embryonnaire ou fœtal, à des doses quotidiennes d'au moins 60 fois la dose humaine de 0,1 mmol/kg chez le lapin et d'au moins 100 fois chez le rat.

Aucun risque d'irritation locale n'a été mis en évidence après administration intra-artérielle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Caltéridol calcique.

Trométamol.

Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C et dans l’emballage d’origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue pré-remplie de 10, 15 et 17 mL, composée d’un corps en verre de type I, un joint de piston en élastomère, un capuchon en élastomère de polypropylène et un luer-lock en polycarbonate transparent. Boîte de 1 seringue.

Seringue pré-remplie de 15 et 17 mL en verre de type I avec nécessaire d’administration pour injection manuelle (seringue, raccord, perforateur et cathéter sécurisé 22 G). Boîte de 1 seringue avec nécessaire d’administration.

Seringue pré-remplie de 15 et 17 mL en verre de type I avec nécessaire d’administration pour injecteur automatique Spectris Solaris (Medrad) (seringue, raccord, perforateur et cathéter sécurisé 22 G). Boîte de 1 seringue avec nécessaire d’administration.

Seringue pré-remplie de 15 et 17 mL en verre de type I avec nécessaire d’administration pour injecteur automatique Optistar (Guerbet) (seringue, prolongateur, perforateur et cathéter sécurisé 22 G). Boîte de 1 seringue avec nécessaire d’administration.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur la seringue 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-patient électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose doivent y être enregistrés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Les seringues pré-remplies usagées doivent être détruites selon les procédures en vigueur applicables aux produits de contraste d’imagerie.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRACCO IMAGING FRANCE
7 RUE LEONARD DE VINCI
91300 MASSY

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 350 827 1 8: 10 mL en seringue pré-remplie (verre de type I).
- 34009 350 828 8 6: 15 mL en seringue pré-remplie (verre de type I).
- 34009 300 119 7 3 : 15 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injection manuelle (seringue, raccord, perforateur et cathéter).
- 34009 300 119 8 0 : 15 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur automatique Spectris Solaris (seringue, raccord, perforateur et cathéter).
- 34009 302 196 4 5 : 15 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur automatique Optistar (seringue, raccord, perforateur et cathéter)
- 34009 350 829 4 7: 17 mL en seringue pré-remplie (verre).
- 34009 300 118 6 7 : 17 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injection manuelle (seringue, raccord, perforateur et cathéter).
- 34009 300 118 8 1 : 17 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur automatique Spectris Solaris (seringue, raccord, perforateur et cathéter).
- 34009 302 196 6 9 : 17 mL en seringue pré-remplie (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur automatique Optistar (seringue, raccord, perforateur et cathéter).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I