

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ProHance 279,3 mg/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ProHance es una solución inyectable con 279,3 mg/ml (equivalente a 500 milimolar) de gadoteridol.

Cada envase contiene un vial de 5, 10, 15, 20 ó 50 ml.

Un vial de 5 ml contiene 1396,5 mg de gadoteridol.

Un vial de 10 ml contiene 2793 mg de gadoteridol.

Un vial de 15 ml contiene 4189,5 mg de gadoteridol.

Un vial de 20 ml contiene 5586 mg de gadoteridol.

Un vial de 50 ml contiene 13965 mg de gadoteridol.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Vial para administración intravenosa.

Solución acuosa límpida de incolora a ligeramente amarilla.

Osmolalidad a 37°C: 630 mOsmol/Kg agua.

pH: 6,5 – 8,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

ProHance es un medio de contraste utilizado en Resonancia Magnética (RM) que mejora la visualización (con respecto a la RM sin contraste) del encéfalo, médula espinal y tejidos circundantes cuando existen lesiones con vascularización anómala o que determinan una alteración de la barrera hematoencefálica.

ProHance puede usarse también en Resonancia Magnética en todo el cuerpo, incluyendo patologías en cabeza, cuello, hígado, pecho, sistema músculo esquelético y tejidos blandos.

En niños sólo está autorizado su uso para patologías cerebrales y espinales.

ProHance sólo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no pueda obtenerse por resonancia magnética (RM) **sin contraste**.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para fines diagnósticos. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta sección.

Adultos

La dosis recomendada de ProHance para la exploración de la mayoría de las patologías de cerebro y de médula espinal es de 0,1 mmol/Kg (0,2 ml/Kg). Sin embargo, dosis de 0,3 mmol/Kg han demostrado ser eficaces en pacientes sospechosos de padecer metástasis cerebral u otras lesiones cerebrales pobremente realizadas.

La dosis recomendada para Resonancia Magnética de todo el cuerpo es de 0,1 mmol/Kg.

Si a criterio del radiólogo, se considera conveniente administrar una inyección adicional de ProHance a fin de ampliar y mejorar el estudio, se puede administrar una dosis complementaria de 0,1 mmol/Kg aproximadamente a los 30 minutos de la primera inyección. Si estuviera indicado realizar exploraciones de repetición, debe transcurrir al menos, un periodo de 6 horas para que se elimine el ProHance.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

ProHance solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver sección 4.4). Si es necesario el uso de ProHance, la dosis no debe exceder 0,1 mmol/Kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de ProHance no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Población pediátrica (Niños a partir de 2 años)

La dosis recomendada de ProHance para patologías cerebrales y espinales es de 0,1 mmol/Kg (0,2 ml/Kg). No se ha establecido la seguridad y eficacia de dosis mayores a 0,1 mmol/Kg y de administraciones secuenciales o repetidas.

En niños menores de 18 años no está recomendado el uso para Resonancia Magnética de cuerpo entero.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Forma de administración

ProHance se administrará vía intravenosa. Para garantizar la inyección completa del medio de contraste inmediatamente después de la administración del mismo se procederá al lavado con un bolo de 5 ml de suero salino fisiológico. El tiempo disponible para completar el procedimiento de diagnóstico tras inyectar ProHance es de una hora.

Es necesario tener precaución durante la inyección de cualquier medio de contraste para evitar la extravasación.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

ProHance está contraindicado en niños menores de 2 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con antecedentes de alergia, reacciones a medicamentos u otros trastornos como hipersensibilidad se deben observar cuidadosamente durante el procedimiento y la administración del medio de contraste, así como durante el tiempo que el médico lo considere adecuado dadas las condiciones del paciente.

Al igual que con otros quelatos de gadolinio, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad / anafilactoides / anafilácticas con ProHance. Estas reacciones se manifestaron con varios niveles de gravedad, incluyendo shock anafiláctico o muerte. Se vieron afectados uno o más sistemas corporales, generalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y/o mucocutáneo.

Se ha notificado muy raramente shock anafiláctico con el uso de ProHance. El equipo y la medicación necesaria deben estar disponibles por si se producen reacciones graves.

La probabilidad de sufrir convulsiones durante el examen puede aumentar en pacientes que sufren epilepsia o lesiones cerebrales. Es necesario tomar precauciones cuando se examina a estos pacientes (por ejemplo, monitorización del paciente) y se debe disponer del equipo y medicamentos necesarios para el tratamiento rápido de posibles convulsiones.

La administración de ProHance se ha relacionado en algunos casos con cambios transitorios clínicamente irrelevantes, en la concentración sérica de hierro (dentro del intervalo normal en la mayoría de los casos).

El gadoteridol se elimina por vía renal, por lo que su administración a pacientes con alteración grave de la función renal debe realizarse con suma precaución.

Insuficiencia renal

Antes de la administración de ProHance, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con ProHance, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante RM sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ProHance puede resultar útil para la eliminación corporal de ProHance. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años o mayores)

Dado que la eliminación renal de gadoteridol puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conoce ninguna interacción medicamentosa con gadoteridol. Durante los ensayos clínicos realizados con ProHance no se apreciaron cambios clínicamente significativos ni tampoco anomalías en las pruebas de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de gadoteridol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse ProHance durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadoteridol.

Lactancia

Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de gadoteridol quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, no es probable que ProHance influya, o al menos no influya de forma importante, en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Cuando se utilice ProHance en la unidad de Resonancia Magnética, se tendrán en cuenta las mismas normas y procedimientos de seguridad habituales.

Se han observado las siguientes reacciones adversas con ProHance. Las reacciones adversas en ensayos clínicos se han incluido indicando la frecuencia. Las reacciones adversas de notificación espontánea están incluidas con frecuencia no conocida. No se produjeron reacciones adversas con una incidencia superior al 2%.

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico			reacciones anafilácticas/anafilactoides***	
Trastornos psiquiátricos			ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, parestesia, mareo, alteración del gusto	trastorno mental, coordinación anormal, convulsión	pérdida de consciencia, coma, reacciones vasovagales*
Trastornos oculares		aumento del lagrimeo		
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos	
Trastornos cardiacos			arritmias nodales	paro cardíaco
Trastornos vasculares		rubor, hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			laringoespasma, disnea, rinitis, tos, apnea, sibilancias	paro respiratorio, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	náuseas	sequedad bucal, vómitos	dolor abdominal, edema lingual, prurito oral, gingivitis, deposiciones blandas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		prurito, rash, urticaria	edema facial	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			rigidez musculoesquelética	
Trastornos renales y urinarios				fallo renal agudo**

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacciones adversas			
	Frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	Raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección (aparece con el tiempo debido a la extravasación del medio de contraste), astenia	dolor en el pecho, pirexia	
Exploraciones complementarias		aumento de la frecuencia cardiaca		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

**Reacciones vasovagales*

Durante la administración de ProHance o inmediatamente después, se han notificado reacciones vasovagales que raramente conducen a un síncope vasovagal. La afección se relaciona con frecuencia con estrés emocional o estímulo desagradable / dolor (por ejemplo: punción de la aguja para la administración intravenosa). Los síntomas que se experimentan con frecuencia incluyen náuseas, mareos y diaforesis.

En los casos graves, posiblemente debido al síncope, los pacientes normalmente están pálidos y diaforéticos con el estado de consciencia alterado y con bradicardia. Además, los pacientes podrían experimentar frecuentemente aprensión, inquietud, desfallecimiento y aumento de la salivación. El reconocimiento correcto de esta reacción y el diagnóstico diferencial con una reacción de hipersensibilidad / anafilatoide es crítico para aplicar las medidas de tratamiento apropiadas con el fin de revertir la estimulación vagal.

***Fallo renal agudo*

Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes con insuficiencia renal grave preexistente.

****Reacciones anafilácticas/anafilactoides*

Al igual que con otros quelatos de gadolinio, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad / anafilactoides / anafilácticas con ProHance. Estas reacciones se manifestaron con varios niveles de gravedad, incluyendo shock anafiláctico o muerte. Se vieron afectados uno o más sistemas corporales, generalmente los sistemas respiratorio, cardiovascular y/o mucocutáneo.

Los síntomas notificados frecuentemente incluyen opresión en la garganta, irritación de garganta, disnea, molestias en el pecho, sensación de calor, disfagia, sensación de ardor, edema en faringe o laringe, e hipotensión.

Fibrosis nefrogénica sistémica

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con ProHance, la mayoría de los cuales han sido en pacientes a los que se les ha administrado al mismo tiempo otros medios de contraste de gadolinio (ver sección 4.4).

Población pediátrica

El perfil de seguridad de ProHance es similar en niños y adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosificación hasta la fecha, por consiguiente, no se conocen los signos ni tampoco los síntomas de la intoxicación por ProHance. Sin embargo, en los estudios clínicos, donde se han administrado dosis de hasta 0,3 mmol/Kg, no se han observado alteraciones clínicas derivadas del incremento de la dosis.

En caso de sobredosificación, el paciente debe ser sometido a observación clínica y tratamiento sintomático.

ProHance puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medios de contraste paramagnéticos, código ATC: V08CA04.

El gadoteridol es un medio de contraste paramagnético no iónico que se emplea en Resonancia Magnética.

Cuando se introduce dentro del campo magnético, el gadoteridol disminuye los tiempos de relajación T_1 de las áreas estudiadas. Si se administra a las dosis recomendadas, el efecto es más sensible en las secuencias ponderadas en T_1 .

Sin embargo, cuando se altera la barrera hematoencefálica o la vascularización normal, el gadoteridol puede penetrar en lesiones tipo de neoplasias, abscesos e infartos subagudos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La farmacocinética del gadoteridol administrado por vía intravenosa responde en voluntarios sanos a un modelo abierto bicompartimental con semividas de distribución y eliminación (expresadas como media \pm DE) de aproximadamente $0,20 \pm 0,04$ horas y $1,57 \pm 0,08$ horas respectivamente.

Metabolismo o Biotransformación

El gadoteridol se elimina exclusivamente por orina con un $94,4 \pm 4,8\%$ (media \pm DE) de la dosis excretada durante 24 horas posteriores a la inyección. No se detecta biotransformación ni descomposición del gadoteridol.

Eliminación

Las tasas de aclaramiento renal y plasmático ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/Kg y $1,50 \pm 0,35$ ml/min/Kg respectivamente) de gadoteridol son prácticamente idénticas, indicando que no se produce ninguna variación en la cinética de eliminación del gadoteridol a su paso por los riñones y que el fármaco tiene un aclaramiento básicamente renal. El volumen de distribución (204 ± 58 ml/Kg) equivale al del agua extracelular y el aclaramiento es similar al de las sustancias sometidas a filtración glomerular.

En la rata no se ha detectado unión a proteínas plasmáticas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

Estudios a dosis única por vía i.v. en ratones y ratas demostraron que la dosis máxima no letal es de 7 mmol/Kg y 10 mmol/Kg respectivamente (más de 20 y 30 veces la dosis clínica máxima, respectivamente). Se observaron algunos cambios vacuolares en el epitelio renal cortical, reversibles tras la suspensión del tratamiento, en ratas y perros sometidos a estudio durante 28 días con dosis mayores a 0,3 mmol/Kg y 1 mmol/Kg respectivamente.

Mutagénesis

ProHance no produjo efectos mutagénicos en una serie de ensayos in vitro e in vivo. No se observaron daños genéticos, cromosómicos ni en el ADN incluso en presencia de la activación metabólica.

Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis ya que ProHance es de administración única o infrecuente y carece de potencial mutagénico.

Reproducción

No se han observado efectos en la función reproductora tras la administración de ProHance en ratas.

Teratogénesis

ProHance no produjo ningún efecto indeseable sobre el desarrollo embrionario ni fetal, en los estudios realizados en conejos que recibieron dosis diarias de, al menos, 60 veces la dosis recomendada en humanos de 0,1 mmol/Kg, así como en los estudios en ratas tratadas, con al menos 100 veces esta dosis.

No se ha demostrado potencial de causar irritación tras administración intraarterial.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Calteridol cálcico; trometamina; ácido clorhídrico; hidróxido de sodio; agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

36 meses

Una vez abierto utilizar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el producto a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar. Los viales congelados deben ser descartados.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio tipo I con tapones grises de goma butílica y cápsulas de aluminio conteniendo 5, 10, 15, 20 ó 50 ml.
Envases monodosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La etiqueta separable de los viales debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. Si se usan registros electrónicos de pacientes, debe introducirse el nombre del producto, el número de lote y la dosis en la historia del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bracco International B.V.
3051 Strawinskylaan
1077 ZX Amsterdam (Países Bajos)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 60.377

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9/diciembre/1998

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.aemps.gob.es>