

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ULTRAVIST 370 (370 mg d'Iode/ mL), solution injectable en seringue préremplie pour injecteur automatique**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Iopromide..... 768,86 mg  
Equivalent à Iode élément..... 370 mg

Pour 1 mL de solution injectable

1 seringue préremplie de 75 mL contient 27,75 g d'iode élément

1 seringue préremplie de 100 mL contient 37 g d'iode élément

1 seringue préremplie de 125 mL contient 46,25 g d'iode élément

1 seringue préremplie de 150mL contient 55,5 g d'iode élément

Viscosité à 20°C : 20,1 cP.

Viscosité à 37°C : 9,5 cP.

Osmolalité à 37°C : 774 ±8 mOsm / kg H<sub>2</sub>O.

Excipient à effet notoire : Chaque ml contient jusqu'à 0,01109 mmol (équivalent à 0,2549 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie.

Solution limpide (pH 6,5 à 8).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

- urographie intraveineuse ;
- tomодensitométrie ;
- angiographie par voie artérielle et veineuse ;

- aortographie par voie artérielle ;
- coronaroculographie ;
- angiogramme avec rehaussement de contraste : chez la femme adulte pour évaluer et détecter les lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre-indiquée ou indisponible.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie injectable :

### Posologie

La posologie est variable selon le type d'examen envisagé.

	Volume moyen par injection mL /kg	Volume total maximal par patient (en injection itérative) mL/kg
<b>Urographie*</b>		
Nouveau-né (< 1 mois)	3,2 mL/kg (soit 1,2 g Iode/kg)	
Enfant (1 mois à 2 ans)	2,7 mL/kg (soit 1,0 g Iode/kg)	
Enfant (2 à 11 ans)	1,4 mL/kg (soit 0,5 g Iode/kg)	
Adolescent et adulte	0,8 mL/kg (soit 0,3 g Iode/kg)	
	Volume moyen par injection mL (sans dépasser 100 mL par injection)	Volume total maximal par patient (en injection itérative) mL/kg
<b>Angiographie</b>		
Aortographie thoracique	50 - 80 mL	4 ? 5 mL/kg
Angiographie cardiaque ventriculaire	40 - 70 mL	4 ? 5 mL/kg
Angiographie cardiaque intracoronaire	5 ? 8 mL	4 ? 5 mL/kg

\* Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du sujet, qui doit être à jeun sans restriction hydrique.

Angiogramme avec rehaussement de contraste :

Ultravist doit être injecté par voie intraveineuse, de préférence à l'aide d'un injecteur automatique. L'acquisition des images commence environ 2 minutes après l'administration du produit de contraste.

Adulte : 1,5 ml/kg de masse corporelle

La posologie et la vitesse d'injection sont fonction du type d'examen.

La solution portée à température corporelle avant administration est mieux tolérée et peut être injectée plus facilement en raison de la viscosité réduite.

Pour éviter tout risque d'incompatibilité, aucune autre médication ne doit être injectée dans la même seringue préremplie pour injecteur automatique.

La seringue préremplie pour injecteur automatique et le nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) sont destinés à un seul patient pour usage unique.

### Nouveau-nés (< 1 mois) et les enfants (1 mois-2 ans)

Les jeunes enfants (< 1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sensibles au déséquilibre électrolytique et aux altérations hémodynamiques. Une attention doit être portée sur la dose de solution à administrer, la performance technique de la procédure radiologique et l'état du patient.

### Patients avec un trouble de la fonction rénale

L'iopromide étant excrété presque exclusivement par voie rénale sous forme inchangée, son élimination est prolongée en cas de trouble de la fonction rénale. En cas d'insuffisance rénale pré-existante et afin de ne pas rajouter un risque de trouble rénal lié à l'administration d'un produit de contraste, la dose la plus faible possible doit être utilisée.

### **Mode d'administration**

#### Instructions d'utilisation de la seringue préremplie pour injecteur automatique :

L'administration de produit de contraste doit être réalisée par du personnel qualifié disposant d'un équipement et de procédures adaptés.

Toutes les injections de produit de contraste doivent être réalisées en utilisant une technique stérile.

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur de type MEDRAD® Stellant® en respectant les instructions du fabricant.

Le nécessaire d'administration, lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire, est fourni uniquement en vue de l'administration d'Ultravist et doit être employé conformément aux recommandations et à la signalétique du fabricant. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des matériaux entrant dans sa composition (raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] ; cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Chrome-Nickel] ; cathéter droit I.V. 20G [canule Ethylène TetraFluoroEthylène + BaSO<sub>4</sub>/aiguille acier inoxydable]).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir paragraphe 4.8) à l'injection d'Ultravist.
- Thyrotoxicose manifeste.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés**

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.

b) l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5 % de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

c) le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :

- les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ;
- les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

#### 4.4.1.1 Mises en garde

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant se traduire par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées et pouvant même mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Des réactions cutanées sévères peuvent être davantage retardées (voir rubrique 4.4.1.1.2). Elles sont souvent irrégulières et imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires ;
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires ;
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie) ;
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction (incluant des réactions sévères) en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre Produit de Contraste Iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est donc nécessaire.

Le risque de réactions d'hypersensibilité est également augmenté en cas :

- d'antécédents d'asthme bronchique (voir rubrique 4.4.1.2.4)
- d'antécédents de troubles allergiques

Les patients souffrant de maladies cardio-vasculaires ont un risque accru de présenter une évolution sérieuse ou fatale lors d'une réaction d'hypersensibilité sévère.

Les patients sous bêtabloquants sujets à de telles réactions peuvent être résistants aux effets des traitements bêta-agonistes (voir également rubrique 4.5).

#### **4.4.1.1.1 Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.)**

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

#### **4.4.1.1.2 Réactions cutanées sévères (RCS)**

Des réactions cutanées sévères (RCS), **y compris** des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), pouvant engager le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées à une fréquence indéterminée en association avec l'administration d'iopromide.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes associés et la survenue de réactions cutanées doit être étroitement surveillée.

Chez les enfants, l'éruption cutanée initialement observée peut être interprétée à tort comme une infection, et les médecins doivent envisager la possibilité d'une réaction à l'iopromide chez les enfants développant des signes d'éruption cutanée et de la fièvre.

Dans la plupart des cas, ces réactions se sont produites dans les 8 semaines (entre 1 et 12 jours pour la PEAG, entre 2 et 8 semaines pour le syndrome DRESS, entre 5 jours et 8 semaines pour le SSJ/la NET).

Si le patient développe une réaction grave de type SSJ, NET, PEAG ou syndrome DRESS lors de l'utilisation d'iopromide, l'iopromide ne doit plus jamais lui être à nouveau administré.

#### **4.4.1.1.3 Hydratation**

Un niveau d'hydratation adéquat doit être assuré chez tous les patients avant l'administration d'Ultravist (voir aussi sous-section « 4.4.1.2.2. Lésions rénales aiguës »). Cela s'applique particulièrement aux patients présentant un myélome multiple, un diabète, une polyurie, une oligurie ou une hyperuricémie ainsi qu'aux nouveau-nés, nourrissons, enfants en bas âge et patients âgés.

Un niveau d'hydratation adéquat doit être assuré chez les patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, l'hydratation prophylactique IV chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) n'est pas recommandée car des bénéfices supplémentaires en termes de sécurité rénale n'ont pas été établis. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) et des troubles cardiaques concomitants, une hydratation prophylactique par IV peut conduire à une majoration des complications cardiaques sévères. Voir la sous-section « 4.4.1.2.2. Lésions rénales aiguës », « 4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères », « 4.8 Effets indésirables ».

#### **4.4.1.2. Précautions d'emploi**

##### **4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé**

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 Iodé, asthme, allergie nécessitant un traitement médicamenteux). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Les tests de sensibilité utilisant de petites doses test de produit de contraste ne sont pas recommandés car ils n'ont pas de valeur prédictive. De plus, de tels tests ont occasionnellement mené à des réactions d'hypersensibilité graves voire même fatales.

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

- une surveillance médicale.
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.
- la mise à disposition de mesures d'urgence pour tous les patients

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).

#### 4.4.1.2.2. Lésions rénales aiguës :

Une lésion rénale aiguë post-contraste (PC-AKI), se présentant comme un trouble transitoire de la fonction rénale, peut apparaître après l'injection intravasculaire d'Ultravist. Une insuffisance rénale aiguë peut également être observée dans certains cas.

Les mesures préventives sont les suivantes :

- identifier les patients à risque : patients déshydratés (cf. rubrique « 4.4.1.1 Mises en garde : Hydratation »), insuffisants rénaux (cf. rubrique « 4.2. Patients avec un trouble de la fonction rénale »), diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammopathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, sujets ayant une polyurie, une oligurie, une hyperuricémie, nouveau-nés, nourrissons, enfants, sujets âgés et/ou athéromateux, sujets ayant reçu des doses répétées ou importantes de produit de contraste.
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale). Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide).

- respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale. prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique.

Les patients hémodialysés, quel que soit le degré de leur insuffisance rénale, peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (DFG  $<44$  et  $>30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ou une insuffisance rénale sévère (DFG  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ont un risque accru de lésion rénale aiguë post-contraste (PC-AKI) en cas d'administration intra-artérielle de produit de contraste iodé avec une exposition rénale de premier passage.

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) ont un risque accru de lésion rénale aiguë post-contraste (PC-AKI) en cas d'administration intraveineuse ou intra-artérielle du produit de contraste avec une exposition rénale de second passage (voir rubrique 4.4.1.1 Mises en garde : Hydratation).

#### 4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

#### 4.4.1.2.4. Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un Produit de Contraste Iodé.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

#### 4.4.1.2.5. Dysthyroïdie

Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque est nécessaire chez les patients porteurs de goitre ou ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée car il existe un risque de poussée d'hyperthyroïdie et de crise de thyrotoxicose chez ces patients.

Il peut être nécessaire de tester la fonction thyroïdienne avant administration d'Ultravist et/ou d'administrer un traitement préventif thyrostatique chez les patients ayant une hyperthyroïdie connue ou suspectée.

Des tests de la fonction thyroïdienne indiquant une hypothyroïdie ou une baisse transitoire de la fonction thyroïdienne ont été rapportés après l'administration de produits de contraste iodés à des patients adultes et pédiatriques.

Il est nécessaire d'évaluer le risque potentiel d'hypothyroïdie chez les patients présentant des maladies thyroïdiennes connues ou suspectées avant l'utilisation de produits de contraste iodés.

#### **Population pédiatrique**

Des cas de dysthyroïdie caractérisée par une hypothyroïdie ou une baisse transitoire de la fonction thyroïdienne ont été rapportés après administration d'une dose unique et de doses répétées de produit de contraste iodé chez des enfants de moins de 3 ans. L'incidence varie de 1% à 15% en fonction de l'âge et de la dose de produit de contraste iodé, et est plus souvent

observée chez les nouveau-nés à terme et prématurés. Les nouveau-nés peuvent également être exposés si le produit est administré à la mère pendant la grossesse (voir sous-section « 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement »).

Les enfants très jeunes, de faible poids à la naissance, prématurés, avec des antécédents médicaux de dysthyroïdie, ayant été admis en unité de soin intensif néonatal ou pédiatrique, ou avec des malformations cardiaques congénitales, présentent un risque augmenté d'hypothyroïdie après exposition à un produit de contraste iodé. Les enfants avec des malformations cardiaques congénitales seraient les plus à risque du fait des hautes doses de produit de contraste qui leur sont généralement administrées lors d'interventions cardiaques invasives.

Chez les jeunes enfants, l'hypothyroïdie peut entraîner des troubles du développement neurologique et cognitif et peut nécessiter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

Après une exposition à un produit de contraste iodé, une surveillance individualisée de la fonction thyroïdienne prenant en compte les facteurs de risque sous-jacents doit être mise en place, en particulier chez les nouveau-nés à terme et prématurés.

#### 4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du Produit de Contraste Iodé.

#### 4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les complications neurologiques sont plus fréquentes lors des angiographies cérébrales et des procédures qui s'y rapportent.

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés lors de l'utilisation d'iopromide (voir rubrique 4.8). L'encéphalopathie liée au produit de contraste peut se manifester par des signes et symptômes de dysfonctionnement neurologique tels que des céphalées, des troubles de la vision, une cécité corticale, une confusion, des convulsions, une perte de coordination, une hémiparésie, une aphasie, une perte de conscience, un coma et un œdème cérébral. Les symptômes apparaissent habituellement dans les minutes ou les heures suivant l'administration de l'iopromide et se résolvent généralement dans les jours qui suivent.

Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral ce qui peut entraîner des réactions du SNC, par exemple une encéphalopathie.

Si une encéphalopathie liée au produit de contraste est suspectée, une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place et l'iopromide ne doit plus jamais être réadministré au patient.

#### 4.4.1.2.8. Phéochromocytome



Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

#### 4.4.1.2.9. Myasthénie

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

#### 4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pour diminuer l'état d'anxiété de tels patients.

#### 4.4.1.2.11. Evènements thrombo-emboliques

Une des propriétés des produits de contraste non-ioniques est leur faible interférence avec les fonctions physiologiques normales. En conséquence, le produit de contraste non-ionique a moins d'activités anti-coagulantes in vitro qu'un produit de contraste ionique. De nombreux facteurs en plus du produit de contraste, tels que la durée de la procédure, le nombre d'injections, le matériel utilisé (cathéter, seringue), l'état du patient (maladie), et les traitements concomitants peuvent contribuer au développement d'évènements thrombo-emboliques.

En conséquence, lorsqu'une procédure de cathétérisation vasculaire est effectuée, il faut en tenir compte et porter une attention particulière à la technique angiographique, rincer le cathéter fréquemment avec du liquide physiologique (si possible avec l'ajout d'héparine) et réduire la durée de la procédure afin de minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à celle-ci.

4.4.1.2.12. Information sur les excipients : ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose (calculée pour une dose moyenne administrée à une personne de 70 kg), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### 4.4.1.2.13. Angiomammographie avec rehaussement de contraste

L'angiomammographie avec rehaussement de contraste conduit à une exposition des patientes aux rayonnements ionisants, plus élevée que la mammographie standard. La dose de rayonnement dépend de l'épaisseur du sein, du type d'appareil mammographique et des paramètres système de l'appareil. La dose globale de rayonnement reste inférieure au seuil défini par les directives internationales pour la mammographie (inférieure à 3 mGy).

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

#### 4.5.1. Médicaments

##### **+ Metformine**

Chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë ou une maladie rénale chronique sévère, l'élimination des biguanides peut être réduite conduisant à une accumulation et au développement d'une acidose lactique.

Comme l'utilisation d'Ultravist peut mener à une insuffisance rénale ou à une aggravation d'une insuffisance rénale, les patients traités avec de la metformine peuvent avoir un risque augmenté de développer une acidose lactique tout particulièrement ceux ayant une insuffisance rénale pré-existante (cf rubrique 4.4 Précautions d'emploi ? Lésions rénales aiguës). Sur la base des analyses de la fonction rénale, la nécessité d'interrompre l'administration de metformine doit être envisagée.

##### **+ Radiopharmaceutiques (voir rubrique 4.4)**

Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.

#### **+ 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 Produit de Contraste Iodé et disposer des moyens de réanimation.

#### **+ Diurétiques**

En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.

#### **+ Interleukine 2**

Il existe un risque de majoration de réaction retardée aux produits de contraste en cas de traitement antérieur (pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines) par l'interleukine 2 : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Des études adéquates et contrôlées chez la femme enceinte n'ont pas été conduites.

#### **Embryotoxicité**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

#### **Fœtotoxicité**

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

#### **Mutagenicité et fertilité**

Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post natal.

#### **Allaitement**

La tolérance d'Ultravist chez les enfants allaités n'a pas été étudiée. Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables.

Pour le nourrisson il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.

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

Sans objet.

#### 4.8. Effets indésirables

Les données de tolérance d'Ultravist sont issues des études cliniques sur plus de 3 900 patients, des études post-marketing sur plus de 74 000 patients ainsi que de la notification spontanée et de la littérature scientifique.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées (? 4%) chez les patients recevant Ultravist sont les maux de tête, nausées et vasodilatation.

Les réactions indésirables les plus graves (cas rapportés fatals ou ayant mis en jeu le pronostic vital) chez les patients recevant Ultravist sont : choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, ?dème laryngé, ?dème pharyngé, asthme, coma, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, ?dème cérébral, convulsions, arythmie, arrêt cardiaque, ischémie myocardiale, infarctus du myocarde, troubles cardiaques, bradycardie, cyanose, hypotension, choc, dyspnée, ?dème pulmonaire, insuffisance respiratoire et fausse route.

Les effets indésirables observés avec Ultravist 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 <1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), 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). Le terme MedDRA le plus approprié a été utilisé pour décrire un certain type de réaction et ses synonymes ou les pathologies liées.

Système organe classe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité / réaction anaphylactoïde (ex : choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, ?dème laryngé, ?dème pharyngé, ?dème du visage, ?dème de la langue, spasme laryngé, spasme pharyngé, asthme, conjonctivite, augmentation de la sécrétion lacrymale, éternuement, toux, ?dème des muqueuses, rhinite, enrouement, irritation de la gorge, urticaire, prurit, angio?dème)
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : crise thyrotoxisque, troubles thyroïdiens
Affections psychiatriques	Peu fréquent : état de confusion, agitation Rare : anxiété Fréquence indéterminée : hallucination

Système organe classe	Fréquence : effet indésirable
Affections du système nerveux	<p>Fréquent : sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie</p> <p>Peu fréquent : Réactions vaso-vagales, paresthésie/ hypoesthésie, somnolence</p> <p>Fréquence indéterminée : coma, ischémie cérébrale, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, ?dème cérébral<sup>a)</sup>, convulsions, perte de vision transitoire<sup>a)</sup>, perte de conscience, amnésie, tremblement, troubles du langage, paralysie, parésie, encéphalopathie liée au produit de contraste</p>
Affections oculaires	<p>Fréquent : trouble de la vision/vision floue</p> <p>Fréquence indéterminée : photophobie, cécité transitoire</p>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<p>Fréquence indéterminée : trouble de l'audition</p>
Affections cardiaques	<p>Fréquent : douleur dans la poitrine, gêne thoracique</p> <p>Peu fréquent : arythmie</p> <p>Rare : arrêt cardiaque, ischémie myocardique, palpitations</p> <p>Fréquence indéterminée : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, bradycardie, tachycardie, cyanose</p>
Affections vasculaires	<p>Fréquent : hypertension, vasodilatation</p> <p>Peu fréquent : hypotension</p> <p>Fréquence indéterminée : choc, événements thromboemboliques <sup>a)</sup>, vasospasme <sup>a)</sup></p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<p>Peu fréquent : dyspnée</p> <p>Fréquence indéterminée : ?dème pulmonaire, insuffisance respiratoire, fausse route</p>
Affections gastro-intestinales	<p>Fréquent : vomissements, nausées</p> <p>Peu fréquent : douleur abdominale</p> <p>Fréquence indéterminée : dysphagie, hypersalivation, augmentation du volume des glandes salivaires, pancréatite<sup>b)</sup>, diarrhée</p>

Système organe classe	Fréquence : effet indésirable
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée : Syndrome de Lyell, Stevens-Johnson, rash, érythème, hyperhidrose, pustulose exanthématique aiguë généralisée, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée : syndrome de compression des loges musculaires en cas d'extravasation <sup>a)</sup>
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : altération de la fonction rénale <sup>a)</sup> , insuffisance rénale aigue <sup>a)</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : douleur, réactions au site d'injection (douleur, ?dème), sensation de chaleur Peu fréquent : ?dème Fréquence indéterminée : malaises, frissons, pâleur, réactions au site d'injection (chaleur, inflammation, lésions des tissus mous en cas d'extravasation)
Investigations	Fréquence indéterminée : fluctuation de la température corporelle, créatininémie augmentée, enzymes pancréatiques augmentées <sup>b)</sup>

S) Identifiés uniquement lors de la surveillance post-marketing (fréquence indéterminée)

a) Injection intravasculaire uniquement

b) Rapportés avec l'utilisation pour la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP)

La majorité des réactions après myélographie ou utilisation dans les cavités du corps apparaît plusieurs heures après l'administration.

### **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**

En cas de très forte dose, les symptômes peuvent inclure un déséquilibre en électrolytes et en fluides, une insuffisance rénale, des complications cardiovasculaires et pulmonaires.

La perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée et une surveillance des fonctions vitales doit être effectuée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

### **Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, code ATC : V08A B05.**

Produit de contraste triodé, hydrosoluble, non ionique, de basse osmolalité, injectable par voie intra-vasculaire pour examen radiologique.

Angiomammographie avec rehaussement de contraste :

Neuf études, incluant 1 531 patientes, étaient axées sur la performance diagnostique dans les contextes pertinents.

Dans les études évaluant les lésions suspectes, l'angiomammographie avec rehaussement de contraste a montré une sensibilité, allant de 96,9 % à 100 %, et une spécificité, allant de 69,7 % à 87 %, par rapport à la mammographie numérique avec une sensibilité de 96,9 % et une spécificité de 42,0 %.

Dans les études évaluant la précision de l'angiomammographie avec rehaussement de contraste par rapport à d'autres modalités de diagnostic, l'angiomammographie a montré une sensibilité de 100 % et une Valeur Prédictive Négative (VPN) de 100 % par rapport à l'IRM (93 % et 65 %,  $p=0,04$  et  $p<0,001$ , respectivement). Par rapport à la mammographie numérique plein champ (MNPC) combinée à l'échographie, l'angiomammographie a montré une sensibilité de 92,3 % contre 89,8 %,  $p<0,05$ , une Valeur Prédictive Positive (VPP) de 93 % contre 88,7 %,  $p<0,01$  et une précision de 90,2 % contre 87 %,  $p<0,05$ .

Chez les patientes présentant des contre-indications à l'IRM, la classification de la mammographie et de l'angiomammographie avec rehaussement de contraste était significativement corrélée avec la classification histopathologique. L'angiomammographie avec rehaussement de contraste a montré une sensibilité de 98,8 % et une spécificité de 54,55 % contre respectivement 89,16 % et 36,36 % pour la mammographie.

Dans les études analysant le bilan pré-chirurgical et la stadification du cancer du sein, l'angiomammographie avec rehaussement de contraste a démontré une sensibilité, une spécificité, une VPP, une VPN et une précision de 93 %, 98 %, 90 %, 98 % et 97 %, respectivement. L'angiomammographie avec rehaussement de contraste a modifié le plan chirurgical établi dans 18,4 % des cas.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Injecté par voie vasculaire, il se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique.

Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire sans résorption ni sécrétion tubulaire) sous forme inchangée. La faible osmolalité des solutions en réduisant la dilution osmotique et la diurèse osmotique permet une bonne visualisation du système vasculaire et de l'appareil urinaire.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination rénale hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. La substance est dialysable.

## 5.3. Données de sécurité préclinique

### Toxicité systémique :

Les études de toxicité systémique par administration quotidienne IV n'ont pas mis en évidence d'effets pouvant s'opposer à l'administration à des fins diagnostiques d'Ultravist à l'homme.

### Potentiel génotoxique, tumogénicité :

Les études de génotoxicité menées sur des bactéries et des levures n'ont pas mis en évidence de mutations ponctuelles. Si l'on considère les études conduites avec des produits de structure proche de celles des produits de contraste, il est peu probable qu'Ultravist induise des mutations chromosomiques.

Compte tenu de l'absence d'effet génotoxique, de l'absence de transformation métabolique, de l'absence de toxicité sur les tissus à prolifération rapide et de l'administration unique du produit, le risque d'effet tumorigène chez l'homme est très improbable.

### **Tolérance locale ? sensibilisation :**

Les études de tolérance après administration paraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, par cathétérisation aortique ainsi que par voie intraveineuse n'indiquent pas de risque d'effets indésirables locaux tant au niveau des vaisseaux sanguins qu'au niveau des tissus paraveineux chez l'homme.

Les études de sensibilisation par contact se sont révélées négatives.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Calcium édétate de sodium, trométamol, acide chlorhydrique à 10 % (pour ajustement du pH), 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.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

- Boîte de 1 seringue préremplie de 200 mL (polymère cyclo-oléfine) pour injecteur automatique avec un bouchon de piston (polyisoprène ou bromobutyle gris foncé), un opercule de protection (polyisoprène), un corps dur (polycarbonate), un capuchon (polypropylène) contenant 75 mL, 100 mL, 125 mL ou 150 mL de solution injectable.

- Boîte de 1 seringue préremplie pour injecteur automatique avec nécessaire d'administration incluant :

1 seringue préremplie de 200 mL (polymère cyclo-oléfine) pour injecteur automatique avec un bouchon de piston (polyisoprène ou bromobutyle gris foncé), un opercule de protection (polyisoprène), un corps dur (polycarbonate), un capuchon (polypropylène) contenant 75 mL, 100 mL, 125 mL ou 150 mL de solution injectable,

1 raccord spiralé (PVC/Polycarbonate/Polypropylène),

1 cathéter droit I.V. 20G (canule Ethylène TetraFluoroEthylène + BaSO<sub>4</sub>/aiguille acier inoxydable).

• Boîte de 1 seringue préremplie pour injecteur automatique avec nécessaire d'administration incluant :

1 seringue préremplie de 200 mL (polymère cyclo-oléfine) pour injecteur automatique avec un bouchon de piston (polyisoprène ou bromobutyle gris foncé), un opercule de protection (polyisoprène), un corps dur (polycarbonate), un capuchon (polypropylène) contenant 75 mL, 100 mL, 125 mL ou 150 mL de solution injectable,

1 raccord spiralé (PVC/Polycarbonate/Polypropylène),

1 cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G (canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Chrome-Nickel).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Ultravist est une solution prête à l'emploi limpide, incolore à jaune pâle en seringue préremplie pour injecteur automatique.

Il est recommandé de porter la solution à température du corps avant utilisation (voir rubrique 4.2).

Etant donné qu'Ultravist est une solution fortement concentrée, une cristallisation (apparence laiteuse/trouble, sédiment dans le fond, cristaux en surface) peut apparaître très rarement.

La solution ne doit pas être utilisée en cas de coloration importante, de présence de particules ou de mauvais état de la seringue préremplie pour injecteur automatique.

Tout produit de contraste restant après un examen, ainsi que tout nécessaire d'administration (lorsqu'il est intégré dans l'emballage secondaire) ayant servi doivent être jetés.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**BAYER HEALTHCARE SAS**

1 RUE CLAUDE BERNARD

59000 LILLE

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

• 34009 398 630 3 0 : 75 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) ; boîte de 1.

• 34009 398 632 6 9 : 100 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) ; boîte de 1.

• 34009 398 633 2 0 : 125 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) ; boîte de 1.

• 34009 398 634 9 8 : 150 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) ; boîte de 1.



- 34009 276 368 2 0 : 75 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Cr-Ni]) ; boîte de 1.
- 34009 276 369 9 8 : 100 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Cr-Ni]) ; boîte de 1.
- 34009 276 370 7 0 : 125 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Cr-Ni]) ; boîte de 1.
- 34009 276 371 3 1 : 150 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter de sécurité à ailettes I.V. 20G [canule polyuréthane/aiguille acier inoxydable Cr-Ni]) ; boîte de 1.
- 34009 276 373 6 0 : 75 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter droit I.V. 20G [canule Ethylène TétraFluoroEthylène + BaSO4/aiguille acier inoxydable]) ; boîte de 1.
- 34009 276 374 2 1 : 100 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter droit I.V. 20G [canule Ethylène TétraFluoroEthylène + BaSO4/aiguille acier inoxydable]) ; boîte de 1.
- 34009 276 375 9 9 : 125 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter droit I.V. 20G [canule Ethylène TétraFluoroEthylène + BaSO4/aiguille acier inoxydable]) ; boîte de 1.
- 34009 276 376 5 0 : 150 mL en seringue préremplie pour injecteur automatique (polymère cyclo-oléfine) avec nécessaire d'administration (1 raccord spiralé [PVC/Polycarbonate/Polypropylène] + 1 cathéter droit I.V. 20G [canule Ethylène TétraFluoroEthylène + BaSO4/aiguille acier inoxydable]) ; boîte de 1.

#### 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.

Médicament soumis à prescription médicale.