

TABLE DES MATIERES

1. COMPOSITION ET FORME	1
2. INDICATIONS THERAPEUTIQUE	1
3. CONTRE-INDICATIONS.....	1
4. PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	2
5. EFFETS INDÉSIRABLES	3
6. MISE EN GARDE	6
7. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.....	6
8. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION	7

1. COMPOSITION ET FORME

Solution injectable IV:

Flacons de 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml et 30 ml.

Gadopentétate de diméglumine 46,90 g/100mg

Excipients: chlorure de sodium (USP), acide diéthylènetriamino-pentacétique (USP), acide chlorhydrique (USP), eau pour préparation injectable (USP).

Concentration en produit de contraste: 0,5 mol/l.

Osmolalité à 37°C: 1960 mOsm/kg H₂O.

Viscosité à 37°C: 2,9 mPa.s. Viscosité à 20°C : 4,9 mPa.s

pH: 6,5-8.

2. INDICATIONS THERAPEUTIQUE

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Il est indiqué dans l'imagerie par résonance magnétique nucléaire pour les:

- explorations cérébrales et médullaires,
- explorations du rachis,
- explorations vasculaires,
- autres explorations du corps entier.

3. CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

- Contre-indications liées à la technique IRM.

- Le Gadolinium est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë, chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

4. 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) (cf Effets indésirables).

Patients présentant une insuffisance rénale:

Avant l'administration de GADO-M (IV), tous les patients doivent subir des examens de laboratoire en vue de dépister une altération de la fonction rénale.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de Gadolinium et de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë. Le Gadolinium est contre-indiqué chez ces patients (cf Contre-indications). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Par conséquent, GADO-M (IV) ne doit pas être utilisé chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique et chez les nouveau-nés (cf Contre-indications).

Le risque de développer une FNS chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 59 ml/min/1,73 m²) n'est pas connu, par conséquent, GADO-M (IV) ne doit être utilisé qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque chez ces patients.

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

Sujets âgés:

L'élimination rénale de gadopentétate de diméglumine 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.

Nouveau-nés et nourrissons:

Le Gadolinium est contre-indiqué chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge de 4 semaines (cf Contre-indications).

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons jusqu'à l'âge de un an, GADO-M (IV) ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation.

Troubles du système nerveux central:

Chez les patients présentant des antécédents convulsifs ou des lésions intracrâniennes, il existe un risque convulsif accru tel que rapporté rarement lors de l'administration de GADO-M (IV) (cf Effets indésirables).

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.

Interférence avec les tests diagnostiques:

Le dosage du fer sérique réalisé par des méthodes de complexation (ex.: bathophenanthroline) dans les 24 heures suivant l'administration de GADO-M (IV) peut aboutir à des valeurs anormalement basses en fer du fait de la présence de DTPA libre dans le produit de contraste.

FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT

Grossesse:

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de gadopentétate de diméglumine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal après des doses élevées et répétées ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). GADO-M (IV) ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de gadopentétate de diméglumine.

Allaitement:

On ne sait pas si le gadopentétate de diméglumine est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du gadopentétate de diméglumine dans le lait (voir détails en rubrique Sécurité préclinique). Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant au moins 24 heures après l'administration de GADO-M (IV).

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

5. EFFETS INDÉSIRABLES

Le profil de tolérance du Gadolinium se base sur les données issues de la surveillance post-marketing et de plus de 11 000 patients lors des essais cliniques.

Les effets indésirables liés à l'utilisation du Gadolinium sont généralement d'intensité légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés ($\geq 0,4$ %) lors de l'administration du Gadolinium sont: nausées, céphalées et réactions diverses au point d'injection.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients recevant du Gadolinium sont:

1. les réactions/choc anaphylactoïdes ;
2. la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets les plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. 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), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec le Gadolinium (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

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

Système Organe Classe	Fréquence: effet indésirable
Affections du système immunitaire	<i>Fréquence rare:</i> hypersensibilité/réaction anaphylactoïde (ex. choc anaphylactoïde*, réaction anaphylactoïde ⁽¹⁾ , réactions d'hypersensibilité ⁽¹⁾ , choc ⁽¹⁾ , hypotension ⁽¹⁾ , conjonctivite, perte de conscience ⁽¹⁾ , sensation de gorge serrée*, éternuement, urticaire, prurit, rash, érythème, dyspnée*, arrêt respiratoire ⁽¹⁾ , bronchospasme ⁽¹⁾ , respiration sifflante, laryngospasme ⁽¹⁾ , œdème laryngé ⁽¹⁾ , œdème pharyngé ⁽¹⁾ , cyanose ⁽¹⁾ , rhinite ⁽¹⁾ , angio-œdème ⁽¹⁾ , œdème de la face*, tachycardie réflexe ⁽¹⁾)
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Fréquence indéterminée:</i> augmentation du fer sérique*
Affections psychiatriques	<i>Fréquence rare:</i> désorientation <i>Fréquence indéterminée:</i> agitation, confusion
Affections du système nerveux	<i>Peu fréquent:</i> céphalées, sensation vertigineuse, dysgueusie <i>Rare:</i> paresthésie, convulsion*, tremblement, sensation de brûlure <i>Fréquence indéterminée:</i> coma*, parosmie, somnolence*, troubles de la parole
Affections oculaires	<i>Fréquence indéterminée:</i> trouble visuel, douleur oculaire, larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquence indéterminée:</i> douleur auriculaire, altération de l'audition
Affections cardiaques	<i>Rare:</i> tachycardie*, arythmie <i>Fréquence indéterminée:</i> arrêt cardiaque*, diminution de la fréquence cardiaque/bradycardie*
Affections vasculaires	<i>Rare:</i> vasodilatation, thrombophlébite, flush <i>Fréquence indéterminée:</i> syncope*, réaction vasovagale, augmentation de la pression artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Rare:</i> toux, irritation de la gorge, douleur pharyngolaryngée, gêne pharyngée <i>Fréquence indéterminée :</i> détresse respiratoire, augmentation ou diminution de la fréquence respiratoire, œdème pulmonaire*

Affections gastro-intestinales	<i>Peu fréquent:</i> nausée, vomissement <i>Rare:</i> diarrhée, douleur abdominale, sécheresse buccale, inconfort gastrique, douleur dentaire, douleur et paresthésie orales (tissus mous) <i>Fréquence indéterminée:</i> hypersécrétion salivaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquence indéterminée:</i> fibrose systémique néphrogénique*
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquence indéterminée:</i> bilirubinémie augmentée, enzyme hépatique augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Rare :</i> douleurs des extrémités <i>Fréquence indéterminée :</i> dorsalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquence indéterminée :</i> insuffisance rénale aiguë* (y compris chez des patients ayant des troubles préexistants de la fonction rénale), augmentation de la créatinine sérique chez des patients ayant des troubles préexistants de la fonction rénale, incontinence urinaire, mictions impérieuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Peu fréquent:</i> douleur, sensation de chaud, sensation de froid, réactions au site de l'injection (ex.: sensation de froid au point de l'injection, paresthésie, gonflement, chaleur, douleur, œdème, irritation, hémorragie, érythème, inconfort, nécrose ⁽¹⁾ , thrombophlébite ⁽¹⁾ , phlébite ⁽¹⁾ , inflammation ⁽¹⁾ , extravasation ⁽¹⁾) <i>Rare:</i> douleur thoracique, fièvre, asthénie, œdème périphérique, malaise, soif, fatigue <i>Fréquence indéterminée:</i> frissons, augmentation ou diminution de la température corporelle, sueurs

* Des cas menaçant le pronostic vital ou avec issue fatale ont été rapportés pour cet effet indésirable.

⁽¹⁾ Effets observés uniquement après la commercialisation (fréquence indéterminée).

Chez les patients insuffisants rénaux dialysés, qui ont reçu du Gadolinium, des réactions retardées et transitoires de type inflammatoire, telles que de la fièvre, des frissons, une augmentation de la C-réactive protéine (CRP), ont été fréquemment rapportées. Chez ces patients, l'examen IRM avec administration de Gadolinium a été réalisé la veille de leur hémodialyse.

En plus des réactions indésirables listées ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés en association avec le Gadolinium mais aucune relation de causalité n'a été établie:

Système Organe Classe	Effet indésirable
Affections oculaires	Cécité transitoire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermite bulleuse
Affections du rein et des voies urinaires	Nécrose tubulaire rénale

L'allongement de l'intervalle PR de l'électrocardiogramme a été rapporté avec les autres produits de contraste intraveineux pour l'IRM mais pas avec le Gadolinium.

Effets indésirables chez l'enfant:

La fréquence des effets indésirables chez l'enfant avec GADO-M (IV) est indéterminée. La nature attendue de ces effets est similaire à celle des effets rapportés chez l'adulte.

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.

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.

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

6. MISE EN GARDE

A administrer uniquement par voie intraveineuse. Ne pas utiliser en intrathécal.

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

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. Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques si graves) ou non allergique. 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 majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

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

- d'antécédents d'asthme bronchique ;
- d'antécédents de troubles allergiques.

Chez les patients présentant un terrain allergique (développant notamment les réactions citées ci-dessus), la décision d'utiliser GADO-M (IV) doit être prise après une évaluation particulièrement attentive du rapport bénéfice/risque.

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

7. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: Produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (Code ATC: V - Divers).

Ce complexe de gadolinium possède des propriétés paramagnétiques permettant d'optimiser le

contraste en IRM.

Il n'a pas d'activité pharmacodynamique spécifique et est d'une grande inertie biologique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Injecté par voie intraveineuse, ce complexe de gadolinium se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter la volémie, ni perturber l'équilibre hémodynamique.

Chez les patients à fonction rénale normale, sa demi-vie plasmatique est d'environ 90 minutes. Il est éliminé par voie rénale (filtration glomérulaire exclusive) sous forme inchangée. On ne retrouve pas de gadolinium libre dans le sang, dans les tissus ou dans les urines. En cas d'insuffisance rénale sévère, la substance est dialysable.

Après 3 sessions d'hémodialyse de 3 heures chacune, environ 97 % de la dose administrée est éliminée du corps, avec environ 70 % à chaque session de dialyse.

La demi-vie d'élimination chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée est de 3 - 4 heures.

En raison de la diminution physiologique de la fonction rénale avec l'âge, la clairance de GADO-M (IV) est réduite. L'élimination urinaire de GADO-M (IV) reste cependant équivalente à celle des sujets jeunes.

Population pédiatrique:

Lors d'une étude menée chez des enfants âgés de 2 mois à < 2 ans, les paramètres pharmacocinétiques (clairance rapportée au poids corporel, volume de distribution, aire sous la courbe et demi-vie terminale) du gadopentétate ont été similaires à ceux observés chez les adultes.

SÉCURITE PRÉCLINIQUE

Les études de reproduction avec le Gadolinium ne mettent pas en évidence d'effets tératogènes. Des doses quotidiennes équivalentes à 12,5 fois la dose humaine exprimée en kg de poids corporel chez la rate gestante traitée pendant 10 jours et à une dose d'au moins 7,5 fois la dose humaine exprimée en kilo de poids corporel et pendant 13 jours chez la lapine gestante entraînent un léger retard de la croissance fœtale et de l'ossification.

INCOMPATIBILITÉS

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

8. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mode d'administration:

Injection intraveineuse stricte.

Instructions d'utilisation:

La solution doit être contrôlée visuellement juste avant utilisation.

GADO-M® (IV) ne doit pas être utilisé en cas de coloration importante, de présence de particules ou d'emballage défectueux.

Tout excédent de produit de contraste non utilisé lors de l'examen doit être jeté.

Flacons:

GADO-M® (IV) doit être prélevé à l'aide d'une seringue immédiatement avant emploi.

Le bouchon du flacon ne doit être percé qu'une seule fois.

Pour les flacons de grand volume (100 ml), le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique ou selon des procédures approuvées garantissant la stérilité du produit.

Les instructions du fabricant du dispositif d'injection doivent être suivies.

Enfants de moins de 2 ans:

La solution doit être administrée manuellement et ne doit pas être associée à l'utilisation d'un injecteur automatique afin d'éviter les blessures.

Posologie:

Chez l'adulte, comme chez l'enfant et le nourrisson, la posologie recommandée est de 0,2 ml de produit par kilo de poids corporel (0,1 mmol/kg).

L'examen devra être réalisé dans les 45 minutes suivant l'injection. L'amélioration optimale du contraste est généralement observée dans les premières minutes suivant l'administration du produit.

Dans quelques cas exceptionnels comme la confirmation du caractère unique d'une métastase ou la détection de tumeurs leptoméningées, une deuxième injection de 0,4 ml/kg (0,2 mmol/kg) peut être administrée.

En angiographie chez l'adulte, selon la région explorée et les paramètres techniques, la dose administrée peut aller jusqu'à 0,6 ml/kg (0,3 mmol/kg).

Populations particulières:**Insuffisance rénale:**

GADO-M® (IV) est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance estimée de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et/ou une lésion rénale aiguë et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique (cf Contre-indications).

GADO-M® (IV) ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance estimée de la créatinine entre 30 et 59 ml/min/1,73 m²) à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel (0,2 ml de produit par kilo de poids corporel) qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

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 GADO-M® (IV) ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

Population pédiatrique:

Nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins et nourrissons âgés de 1 an ou moins:

Le Gadolinium est contre-indiqué chez les nouveau-nés âgés de 4 semaines ou moins (cf Contre-indications).

En raison de l'immaturation de la fonction rénale des nourrissons âgés de 1 an ou moins, GADO-M® (IV) ne doit être utilisé chez ces patients qu'après une évaluation attentive et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel (0,2 ml de produit par kilo de poids corporel).

Lors d'une séance d'IRM, il n'est pas possible d'utiliser plus d'une dose.

En raison du manque d'information sur les administrations répétées, les injections de GADO-M (IV) ne doivent pas être réitérées sauf si l'intervalle entre les injections est d'au moins 7 jours.

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

L'expérience est limitée pour les IRM du corps entier chez l'enfant de moins de 2 ans.

Patients âgés (65 ans et plus):

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

9. CONSERVATION

Durée de conservation:

Flacon: 2 ans (toutes zones climatiques).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver à une température inférieure à 25 °C et à l'abri de la lumière.

MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons ou sur les seringues préremplies 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 d'utilisation de dossier médical électronique, le nom du produit, le numéro de lot et la dose administrée doivent être enregistrés dans le dossier du patient.

Le contenu d'un flacon ou d'une seringue ne doit être employé que pour un seul sujet et toute quantité non utilisée pour un examen doit être jetée.

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

Fabriqué pour:

MULTI-G BVBA

Lange Leemstraat 166

2018 Antwerpen, Belgique

Site de fabrication :

Unijules Life Sciences Ltd., Nagpur-440028 (M.S.) Nagpur, India

<http://www.multi-g.com>

info@multi-g.com