

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ablavar 0,25 mmol/ml, solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de Ablavar solution injectable contient du 244 mg (0,25 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 227mg gadofosveset

Chaque flacon de 10 ml de solution contient un total de 2,44 g (2,50 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 2.27g gadofosveset

Chaque flacon de 15 ml de solution contient un total de 3,66 g (3,75 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 3.41g gadofosveset

Chaque flacon de 20 ml de solution contient un total de 4,88 g (5,00 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 4.54g gadofosveset

Excipient

Ce médicament contient 6,3 mmol de sodium (ou 145 mg) par dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Ablavar est indiqué pour l'angiographie par résonance magnétique avec renforcement du contraste (ARM-RC) pour la visualisation des vaisseaux de l'abdomen ou des membres uniquement chez les adultes atteints ou suspectés d'être atteints d'une pathologie vasculaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament ne doit être utilisé que par des médecins spécialisés dans le domaine de l'imagerie diagnostique.

Posologie

Adultes : 0,12 ml/kg de poids corporel (équivalent à 0,03 mmol/kg)

Séquences d'imagerie :

L'imagerie dynamique débute immédiatement après l'injection. L'imagerie à l'équilibre peut débiter après la prise des images dynamiques. Lors des essais cliniques, l'imagerie a eu lieu jusqu'à environ une heure après l'injection.

On ne dispose d'aucune information clinique concernant l'utilisation répétée de ce médicament.

Populations particulières

Personnes âgées (65 ans et plus)

Il n'est pas jugé nécessaire d'ajuster la posologie. Faire preuve de prudence chez les patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

L'utilisation de Ablavar doit être évitée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (FG < 30 ml/min/1,73 m²) et chez ceux en période périopératoire d'une greffe de foie, à moins que les informations diagnostiques soient essentielles et non disponibles avec l'image par résonance magnétique (IRM) non rehaussée par contraste (voir rubrique 4.4). Si l'utilisation de Ablavar ne peut être évitée, la dose ne doit pas dépasser 0,03 mmol/kg de poids corporel. On ne doit pas utiliser plus d'une dose durant un scanner. En raison du manque d'informations sur des administrations répétées, les injections de Ablavar ne peuvent être répétées que si les injections sont espacées de 7 jours au minimum.

Insuffisance hépatique:

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (voir rubriques 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation est déconseillée chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adolescents. On ne dispose d'aucune information clinique chez des patients de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Ce médicament doit être administré en injection unique en bolus par voie intraveineuse, manuellement ou à l'aide d'un injecteur automatique pour résonance magnétique (injecteur IRM), en 30 secondes maximum, suivie d'un rinçage par 25 à 30 ml de sérum physiologique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les examens diagnostiques impliquant l'utilisation de produits de contraste pour IRM doivent être effectués sous la surveillance d'un médecin possédant une formation adéquate et une connaissance approfondie de la procédure à effectuer. Il est indispensable de disposer des équipements nécessaires pour pouvoir faire face à une éventuelle complication lors de l'examen, ainsi que pour assurer le traitement d'urgence d'éventuelles réactions sévères vis-à-vis du produit de contraste.

Les précautions de sécurité usuelles concernant l'imagerie par résonance magnétique doivent être respectées, par exemple exclusion des patients porteurs d'un stimulateur cardiaque ou d'un implant ferromagnétique.

Comme pour tout examen à visée diagnostique avec renforcement du contraste, une surveillance du patient après l'examen est recommandée, en particulier dans le cas des patients ayant des antécédents d'allergie, d'insuffisance rénale ou de réactions indésirables.

Mise en garde concernant l'hypersensibilité

Le risque de survenue de réaction, y compris une réaction grave ou mettant en jeu le pronostic vital, ou d'évolution fatale, ou anaphylactoïde ou cardio-vasculaire ou toute autre réaction idiosyncrasique, doit toujours être envisagée, tout particulièrement chez les patients présentant une hypersensibilité clinique connue, ou ayant déjà présenté une réaction avec des produits de contraste, ou ayant des antécédents d'asthme ou d'autres pathologies allergiques. L'expérience avec d'autres produits de contraste indique que le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important chez ces patients. Des réactions retardées sont susceptibles de se produire (de plusieurs heures à plusieurs jours après administration).

Des précautions doivent également être prises dans les cas suivants :

Réactions d'hypersensibilité

En cas de réaction d'hypersensibilité (voir rubrique 4.8), arrêter immédiatement l'administration de produit de contraste et, si nécessaire, instaurer un traitement spécifique par voie intraveineuse. Il est dès lors conseillé d'utiliser une canule à demeure souple pour l'administration intraveineuse du produit de contraste. En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité sévères suite à l'administration intraveineuse de produit de contraste, il est nécessaire d'être préparé à la mise en œuvre de mesures de réanimation d'urgence et de disposer du matériel nécessaire (tube endotrachéal, respirateur, médicaments appropriés...).

Insuffisance rénale :

Comme le gadofosveset est éliminé de l'organisme principalement par excrétion urinaire, la prudence est de rigueur chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) associée à l'utilisation de certains produits de contraste contenant du gadolinium ont été rapportés chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement exposés à ce risque car l'incidence d'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Ablavar, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'imagerie à résonance magnétique avec injection de gadolinium.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Ablavar pourrait faciliter l'élimination de Ablavar 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 sous hémodialyse.

Personnes âgées

Compte tenu que la clairance rénale du gadofosveset peut être altérée chez les personnes âgées, il est particulièrement important de faire subir des tests de dépistage aux patients de 65 ans et plus, afin de détecter tout dysfonctionnement rénal éventuel.

L'hémodialyse peu de temps après l'administration de Ablavar chez des patients sous hémodialyse pourrait aider à éliminer Ablavar de l'organisme. Lors d'un essai clinique, il a été démontré que le gadofosveset peut être efficacement éliminé de l'organisme par dialyse en utilisant des filtres à haut flux.

Il n'y a aucune preuve appuyant le fait que l'initiation de l'hémodialyse pourrait prévenir ou traiter la FNS chez des patients qui ne sont pas déjà hémodialysés.

Modifications de l'électrocardiogramme

Des niveaux élevés de gadofosveset (par exemple utilisation répétée à court terme [dans un délai de 6-8 heures] ou surdosage involontaire > 0,05 mmol/kg) peuvent être associés à un léger allongement du QT (8,5 millisecondes après correction de Fridericia). Dans le cas de niveaux élevés de gadofosveset ou d'allongement et de sous-décalage du QT le patient doit être soigneusement surveillé en incluant un monitoring cardiaque.

Stents vasculaires

Des études publiées ont montré que la présence de stents métalliques lors d'une angiographie par résonance magnétique (ARM) provoquait des artefacts. La fiabilité de la visualisation de la lumière des vaisseaux avec un stent n'a pas été évaluée avec Ablavar.

Sodium

Ce médicament contient 6,3 mmol de sodium (ou 145 mg) par dose.

Il faut tenir compte de ce fait chez les patients soumis à un régime contrôlé quant à l'apport de sodium.

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

Comme le gadofosveset se lie à l'albumine, une interaction avec d'autres substances actives se liant aux protéines plasmatiques (par exemple l'ibuprofène et la warfarine) est généralement possible, c'est-à-dire qu'une compétition pour le site de liaison aux protéines est susceptible de se produire. Néanmoins, au cours d'une série d'études d'interactions médicamenteuses *in vitro* (dans 4,5 % de sérumalbumine humaine et dans du plasma humain), le gadofosveset n'a présenté aucune interaction indésirable avec la digitoxine, le propranolol, le vérapamil, la warfarine, la phénprocoumone, l'ibuprofène, le diazépam, le kétoprofène, le naproxène, le diclofénac et le piroxicam aux concentrations cliniquement recommandées. Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains n'indiquaient aucune capacité à inhiber le système enzymatique du cytochrome P450.

Au cours d'une étude clinique, il a été démontré que le gadofosveset n'affecte pas la fraction non liée de la warfarine dans le plasma. L'activité anticoagulante de la warfarine n'était pas modifiée et l'efficacité du médicament n'était pas influencée.

Interactions avec des paramètres de laboratoire

Au cours des essais cliniques utilisant le Ablavar, aucune tendance spécifique indiquant une interaction potentielle du médicament avec des méthodes d'analyse de laboratoire n'a été observée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Ablavar chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré que des doses élevées répétées ont un pouvoir reprotoxique (voir rubrique 5.3). Ablavar ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que son état clinique exige qu'on l'utilise.

Allaitement

Les produits de contraste contenant du gadolinium sont excrétés en très petites quantités dans le lait maternel (voir rubrique 5.3). En doses cliniques, on ne s'attend pas à ce que ce médicament ait un effet délétère chez le nourrisson, étant donné que seule une petite quantité est excrétée dans le lait et que la résorption intestinale est médiocre. C'est au médecin et à la mère qui allaite qu'il incombe de décider de continuer à allaiter ou d'arrêter Ablavar pendant les 24 heures suivant son administration.

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

Aucune étude de l'effet que pourrait avoir le médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Peu fréquemment, des étourdissements ou des problèmes de

vision peuvent survenir avec ce médicament. Si un patient ressent l'un de ces effets, il/elle ne doit pas conduire de véhicule ou utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : prurit, paresthésie, céphalées, nausées, vasodilatation, sensations de brûlure et dysgueusie. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité faible à modérée.

La plupart des réactions indésirables (80 %) sont survenues dans les deux heures après administration. Des réactions retardées (après plusieurs heures, voire plusieurs jours) peuvent se produire.

Données des essais cliniques

Au cours des essais cliniques sur plus de 1 800 patients, les effets indésirables suivants ont été observés.

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables selon la classe de systèmes d'organes MedDRA.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥ 1/100)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Infections et infestations		Nasopharyngite	Cellulite, Infection des voies urinaires
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperglycémie, déséquilibre électrolytique (dont hypocalcémie)	Hyperkaliémie, Hypokaliémie, Hypernatrémie, Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques		Anxiété, Confusion	Hallucination, Rêves anormaux
Affections du système nerveux	Céphalées, Paresthésie, Dysgueusie, Sensation de brûlure	Étourdissements (à l'exclusion des vertiges), Tremblements, Hypoesthésie, Parosmie, Agueusie, Contractions musculaires involontaires	
Affections oculaires		Vision anormale, Augmentation de la sécrétion lacrymale	Sensation anormale au niveau oculaire, Asthénopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Douleurs auriculaires
Affections		Bloc auriculo-ventriculaire	Flutter cardiaque,

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥ 1/100)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
cardiaques		de premier degré, Prolongation du segment QT à l'électrocardiogramme, Tachycardie, Anomalies de l'électrocardiogramme	Ischémie myocardique, Bradycardie, Fibrillation auriculaire, Palpitations, Sous-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme, Diminution d'amplitude de l'onde T à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	Vasodilatation (dont bouffées)	Phlébite, Hypertension, Refroidissement périphérique	Réaction anaphylactoïde, Hypotension, Artériosclérose
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée, Toux	Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Etats nauséux	Vomissements, Nausées, Diarrhées, Douleurs abdominales, Douleur pharyngo-laryngée, Gêne abdominale, Flatulence, Hypoesthésie des lèvres, Hypersécrétion salivaire, Dyspepsie, Sécheresse buccale, Prurit anal	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit	Urticairer, Éruption (rash), Erythème, Sudation excessive	Œdème facial, Moiteur
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dans les membres, Douleur dans le cou Crampes musculaires, Spasmes musculaires	Raideur musculaire, Sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires		Hématurie, Microalbuminurie, Glucosurie	Miction impérieuse, Douleur rénale, Pollakiurie
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit génital, Sensation de brûlure génitale	Douleur pelvienne
Troubles généraux et anomalies au site	Sensation de froid	Douleur, Douleur thoracique,	Fièvre, Frissons

Classes de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquent (≥ 1/100)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
d'administration		Douleur inguinale, Fatigue, Sensations anormales, Sensation de chaleur, Douleur au point d'injection, Érythème au point d'injection, Sensation de froid au point d'injection	Faiblesse, Sensation d'oppression thoracique, Thrombose au point d'injection, Contusion au point d'injection, Inflammation au point d'injection, Sensation de brûlure au point d'injection, Extravasation au point d'injection, Hémorragie au point d'injection, Prurit au point d'injection, Sensation de pression
Lésions, intoxications et complications procédurales			Douleur au niveau du membre fantôme

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FSN) ont été rapportés avec d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4).

Comme pour les autres produits de contraste intraveineux, ce médicament peut être associé à des réactions anaphylactoïdes / d'hypersensibilité caractérisées par des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardio-vasculaires pouvant engendrer un choc.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste, produit de contraste paramagnétique, code ATC : V08 C A

Ablavar est une formulation d'un chélate stable d'acide gadolinium-diéthylènetriaminepentaacétique (GdDTPA) substitué par un groupe diphénylcyclohexylphosphate (gadofosveset trisodique), destiné à être utilisé en imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le gadofosveset se lie de manière réversible à la sérumalbumine humaine. La liaison aux protéines accroît jusqu'à dix fois la relaxivité T1 du gadofosveset par rapport aux chélates de gadolinium non liés aux protéines. Lors des études chez l'homme, le gadofosveset raccourcit notablement les valeurs de T1 du sang jusqu'à 4 heures après injection intraveineuse sous forme de bolus. La relaxivité mesurée dans le plasma était de 33,4 à 45,7 mM⁻¹s⁻¹ pour un intervalle de dose allant jusqu'à 0,05 mmol/kg à 20 MHz. Des images ARM à haute résolution des structures vasculaires peuvent être

obtenues jusqu'à une heure après administration de ce médicament. La fenêtre d'imagerie vasculaire prolongée du gadofosveset est due à une relaxivité accrue et à un séjour prolongé dans l'espace vasculaire résultant de sa liaison aux protéines plasmatiques. Aucune étude comparative avec le gadolinium extracellulaire n'a été réalisée.

La sécurité et l'efficacité de Ablavar chez des patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le profil concentration plasmatique-temps du gadofosveset administré par voie intraveineuse est compatible avec un modèle ouvert à deux compartiments. Après administration intraveineuse d'une dose de 0,03 mmol/kg, la demi-vie moyenne de la phase de distribution ($t_{1/2\alpha}$) est de $0,48 \pm 0,11$ heures et le volume de distribution à l'équilibre de 148 ± 16 ml/kg, ce qui correspond approximativement au volume de liquide extracellulaire. La liaison aux protéines plasmatiques se situe dans un intervalle de 80 % à 87 % pendant les quatre premières heures après injection au maximum.

Biotransformation

Les résultats de diverses évaluations d'échantillons de plasma et d'urine indiquent que le gadofosveset ne subit aucun métabolisme mesurable.

Élimination

Chez des volontaires sains, le gadofosveset est principalement éliminé par voie urinaire, 84 % (intervalle 79 – 94%) de la dose injectée (0,03 mmol/kg) étant excrétés dans les urines en 14 jours. Quatre-vingt quatorze pour cent (94 %) de l'excrétion urinaire survient au cours des premières 72 heures. Une faible proportion de la dose de gadofosveset se retrouve dans les selles (4,7 %, intervalle 1,1 – 9,3%), ce qui indique un rôle mineur de l'excrétion biliaire dans l'élimination du gadofosveset. Après administration intraveineuse d'une dose de 0,03 mmol/kg, la clairance rénale ($5,51 \pm 0,85$ ml/h/kg) et la clairance totale ($6,57 \pm 0,97$ ml/h/kg) sont similaires et la demi-vie moyenne d'élimination terminale est de $18,5 \pm 3,0$ heures.

Caractéristiques chez les patients

Insuffisance rénale Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère, la demi-vie est significativement prolongée et l'ASC est augmentée d'un facteur 2 à 3.

Patients sous hémodialyse

Le gadofosveset peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse. Après administration intraveineuse d'une dose unique de 0,05 mmol/kg chez des patients nécessitant trois fois par semaine une hémodialyse avec un filtre à haut flux, à la fin de la troisième séance de dialyse, la concentration plasmatique était descendue à moins de 15 % de la C_{max}. Au cours des séances de dialyse, la demi-vie moyenne de réduction de la concentration plasmatique était de l'ordre de 5 à 6 heures. La clairance moyenne par dialyse se situe entre 16 et 32 ml/h/kg. Un filtre de dialyse à haut flux est plus efficace qu'un filtre à bas flux, aussi l'utilisation d'un filtre de dialyse à haut flux est recommandée.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique plasmatique et la liaison aux protéines du gadofosveset ne sont pas significativement influencées par une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). On observe une légère réduction de l'élimination fécale de gadofosveset chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (2,7%) comparés à des sujets normaux (4,8%). Chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique modérée et présentant des taux d'albumine sérique anormalement faibles, la clairance totale et la demi-vie du gadofosveset indiquaient une clairance plus rapide que chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée et présentant des taux d'albumine sérique normaux.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité aiguë, de tolérance locale, de potentiel de sensibilisation par contact et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune étude de cancérogénèse n'a été réalisée.

Toxicité de doses répétées

Les études de toxicologie en administration répétée ont révélé une vacuolisation des cellules tubulaires rénales avec de fortes présomptions de réversibilité de cet effet. Aucune détérioration fonctionnelle n'a été constatée et des études au microscope électronique sur des reins de rat indiquaient que la vacuolisation observée était principalement due à un phénomène de stockage. Les effets étaient plus marqués chez le rat que chez le singe, probablement en raison de la clairance rénale plus élevée chez le rat. Chez le singe, aucun effet rénal n'était observé après une administration unique, même à une dose cent fois plus élevée que la dose clinique.

Toxicité pour les fonctions de reproduction

Chez le lapin, on a constaté une augmentation du nombre de résorptions précoces et une augmentation légère mais significative du nombre d'anomalies fœtales (en particulier hydrocéphalie et rotation anormale des membres) à des doses pour lesquelles aucune toxicité maternelle ou seulement une toxicité maternelle légère était observée (exposition correspondant respectivement à 2 et 5 fois le niveau d'exposition attendu chez l'homme). Dans une étude animale, il a été démontré que moins de 1 % de la dose de gadofosveset administrée passe dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Fosveset
Hydroxyde de sodium
Acide chlorhydrique
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 médicament doit être utilisé immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon pour injection dans la boîte en carton afin de le protéger de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 10 et 20 ml en verre incolore de type I avec bouchon en élastomère de chloro- ou bromobutyle et capsule à rebord en aluminium (disque en plastique).

Tailles des conditionnements :

1, 5 ou 10 × 10 ml (en flacons de verre de 10 ml)
1, 5 ou 10 × 15 ml (en flacons de verre de 20 ml)
1, 5 ou 10 × 20 ml (en flacons de verre de 20 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament est délivré prêt à l'emploi et se présente sous la forme d'une solution aqueuse limpide, incolore à jaune pâle.

Ne pas utiliser les produits de contraste en cas de coloration anormale, en présence de particules ou lorsque le conditionnement est défectueux.

Les flacons ne sont pas destinés au prélèvement de doses multiples. Le bouchon de caoutchouc ne doit jamais être percé plus d'une fois. Après prélèvement de la solution dans le flacon, celle-ci doit être utilisée immédiatement.

L'étiquette de suivi à détacher fournie avec les flacons doit être collée sur le dossier du patient afin d'enregistrer avec exactitude le produit de contraste à base de gadolinium qui a été utilisé.

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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire RG40 4LJ Royaume Uni.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/313/001-009

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

Date de première autorisation : 3 Octobre 2005

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament - <http://www.ema.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer Schering Pharma AG
D – 13342 Berlin
Allemagne

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2)

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

• Sans objet. **AUTRES CONDITIONS**

Programme de gestion des risques

Le TAM s'engage à réaliser les études ainsi que les activités de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le Programme de Pharmacovigilance, tel que convenu dans la version 2.0 du Programme de gestion des risques (PGR) présenté dans le Module 1.8.2.de l'Autorisation de mise sur le marché et toute Mise à Jour ultérieure du PGR convenu avec le CHMP.

Conformément aux directives du CHMP relativement aux systèmes de gestion des risques pour les médicaments à usage humain, toute mise à jour d'un PGR doit être présentée en même temps que le rapport périodique des mises à jour de sécurité (Periodic Safety Update Report [PSUR]).

De plus, une mise à jour de PGR doit être présentée :

- Quand de nouvelles informations sont reçues qui pourraient avoir un impact sur les spécifications actuelles de sécurité, du Programme de pharmacovigilance ou des activités de minimisation des risques
- Soixante jours au plus après avoir atteint une étape importante (en pharmacovigilance ou minimisation des risques)
- À la demande de l'Agence européenne des médicaments

PSUR

Le TAM continuera à présenter annuellement des rapports (PSUR) sauf indication contraire spécifiée par le CHMP.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ablavar 0,25 mmol/ml, solution injectable

Gadofosveset

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution injectable de Ablavar contient 244 mg (0,25 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 227mg gadofosveset

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 2,44 g (2,50 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 2.27g gadofosveset

Chaque flacon de 15 ml de solution contient 3,66 g (3,75 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 3.41g gadofosveset

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 4,88 g (5,00 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 4.54g gadofosveset

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : fosveset, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables. Voir notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon

5 flacons

10 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie intraveineuse ; à usage diagnostique uniquement

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

L'étiquette de suivi à détacher fournie avec les flacons doit indiquer la dose et être collée sur le dossier du patient.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après la première ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon pour injection dans la boîte en carton afin de le protéger de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé après chaque examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire, RG40 4LJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/313/001 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –10 ml en flacon (verre) boîte de 1

EU/1/05/313/002 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –10 ml en flacon (verre) boîte de 5

EU/1/05/313/003 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –10 ml en flacon (verre) boîte de 10

EU/1/05/313/004 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 1

EU/1/05/313/005 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 5

EU/1/05/313/006 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 10

EU/1/05/313/007 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 1

EU/1/05/313/008 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 5

EU/1/05/313/009 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 10

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon : 15 et 20 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ablavar 0,25 mmol/ml, solution injectable à utiliser par voie intraveineuse

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution injectable de Ablavar contient 244 mg (0,25 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 2.27g gadofosveset

Chaque flacon de 15 ml de solution contient 3,66 g (3,75 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 3.41g gadofosveset

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 4,88 g (5,00 mmol) de gadofosveset trisodique équivalent à 4.54g gadofosveset

3. LISTE DES EXCIPIENTS

fosveset

Hydroxyde de sodium

Acide chlorhydrique

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

15 ml

20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ablavar doit être administré en injection unique en bolus par voie intraveineuse, manuellement ou à l'aide d'un injecteur automatique pour résonance magnétique (injecteur IRM), en 30 secondes maximum, suivie d'un rinçage par 25 à 30 ml de sérum physiologique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser immédiatement après la première ouverture

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon pour injection dans la boîte en carton afin de le protéger de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Éliminer tout produit non utilisé après chaque examen.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire, RG40 4LJ, Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/05/313/004 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 1

EU/1/05/313/005 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 5

EU/1/05/313/006 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –15 ml en flacon (verre) boîte de 10

EU/1/05/313/007 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 1

EU/1/05/313/008 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 5

EU/1/05/313/009 Ablavar 0,25 mmol/ml solution pour injection intraveineuse –20 ml en flacon (verre) boîte de 10

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

10 ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ablavar 0,25 mmol/ml, solution injectable
Gadofosveset
À utiliser par voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP
Utiliser immédiatement après la première ouverture

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 ml

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ablavar 0,25 mmol/ml, solution injectable

Gadofosveset

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations au médecin qui vous administre Ablavar (le radiologue) ou au personnel de l'hôpital ou du centre d'IRM.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre radiologue.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ablavar et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ablavar ?
3. Comment utiliser Ablavar ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ablavar ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE Ablavar ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ablavar est un produit de contraste injectable destiné à l'obtention d'images diagnostiques des vaisseaux sanguins de l'abdomen ou des membres. Il ne doit être utilisé que chez les adultes.

Ablavar est à usage diagnostique uniquement. On l'utilise pour contribuer à la détection des modifications des vaisseaux sanguins au niveau desquels on a diagnostiqué ou on suspecte une anomalie. Le diagnostic avec ce médicament pourra se faire avec une plus grande précision qu'en l'absence de celui-ci.

Ce médicament, produit de contraste doté de propriétés magnétiques, aide à visualiser le passage du sang dans les vaisseaux renforçant le contraste pendant une période prolongée. Ce médicament s'utilise en association avec une technique d'imagerie dénommée Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Si vous avez des questions ou des doutes à propos de quoi que ce soit, adressez-vous à votre médecin ou au personnel du centre d'IRM.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR Ablavar ?

N'utilisez jamais Ablavar :

- **Ablavar ne doit pas vous être administré si vous êtes allergique** (hypersensible) au gadofosveset ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir rubrique 6 de cette notice).

Précautions particulières à prendre avec Ablavar :

- **Vous nécessitez une attention médicale particulière en cas de réaction allergoïde.** Si vous constatez du prurit, ressentez un léger gonflement au niveau de la gorge ou de la langue, qui pourraient être les premiers signes d'une réaction allergoïde, **signalez-le immédiatement à votre médecin.** Celui-ci se montrera attentif aux autres signes.

Signalez à votre médecin :

- **si vous êtes porteur d'un stimulateur cardiaque ou d'un quelconque implant ferromagnétique ou d'un stent métallique** placé à l'intérieur du corps
- **si vous souffrez d'allergie** (par exemple rhume des foins, urticaire) ou **d'asthme**
- **si vous avez présenté une réaction lors d'une précédente injection de produit de contraste**
- **si vos reins ne fonctionnent pas correctement**
- **si vous avez récemment reçu ou allez prochainement subir une transplantation du foie.**

Si l'une quelconque de ces mises en garde vous concerne, votre médecin décidera si l'examen prévu est possible ou non.

Votre médecin peut décider de vous faire une prise de sang afin de vérifier le bon fonctionnement de vos reins avant de décider d'utiliser ce médicament, particulièrement si vous avez 65 ans ou plus.

Enfants ou adolescents de moins de 18 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin vous indiquera ce qu'il convient de faire.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Prévenez votre médecin si vous pensez que vous êtes enceinte ou susceptible de tomber enceinte.

La sécurité de l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse n'a pas été démontrée. Votre médecin ou radiologue envisagera ce point avec vous. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes si cela n'est pas absolument nécessaire.

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Votre médecin déterminera avec vous si vous pouvez poursuivre l'allaitement ou si vous devez l'interrompre pendant les 24 heures suivant l'administration de ce médicament.

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

Aucune étude de l'effet du médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Ce médicament peut provoquer, peu fréquemment, des étourdissements ou des problèmes de vision. Si vous ressentez ces effets, vous ne devez pas conduire de véhicule ou utiliser de machine.

Informations importantes concernant certains composants de Ablavar

Ce médicament contient 6,3 mmol de sodium (ou 145 mg) par dose. Cela doit être pris en compte par les patients suivant un régime contrôlé en sel.

3. COMMENT UTILISER Ablavar ?

On vous demandera de vous allonger sur la table d'imagerie par résonance magnétique. L'examen peut débuter immédiatement après l'injection de Ablavar. Après l'injection, vous resterez sous surveillance pour déceler d'éventuels effets indésirables initiaux.

La dose habituelle

La dose de médicament injectée dépendra de votre poids. C'est le médecin qui décidera la quantité de médicament nécessaire pour l'examen. La dose est de 0,12 ml/kg de poids corporel (ce qui équivaut à 0,03 mmol/kg de poids corporel).

Vous trouverez de plus amples informations sur l'administration et la manipulation de ce médicament à la fin de cette notice.

Mode d'administration

Ce médicament est administré sous forme d'injection rapide dans une veine uniquement par un professionnel de santé. Le site d'injection habituel est le dos de la main ou juste à l'avant du coude.

Posologie pour les groupes de patients particuliers

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients atteints de problèmes rénaux sévères et chez ceux qui ont récemment reçu une greffe de foie, ou qui doivent en recevoir une très bientôt. Toutefois, si l'utilisation de ce produit est requise, vous ne devez recevoir qu'une seule dose de ce médicament durant un scanner, et vous ne pouvez en recevoir une seconde que si ces deux injections sont espacées de 7 jours au minimum.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'ajuster votre dose si vous avez 65 ans ou plus mais il est possible que l'on vous fasse une prise de sang pour déterminer si vos reins fonctionnent bien.

Si vous recevez plus de Ablavar que vous n'auriez dû :

Si vous pensez avoir eu un surdosage, parlez-en avec votre médecin immédiatement. Ce dernier vous soignera s'il y a eu surdosage. Si nécessaire, ce médicament peut être éliminé de l'organisme par hémodialyse utilisant des filtres à haut flux.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre radiologue ou au personnel du centre d'IRM.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Ablavar peut provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, vous devez en parler immédiatement à votre médecin :

Ablavar peut être associé à des réactions allergoïdes (réactions anaphylactoïdes / réactions d'hypersensibilité) :

- réactions cutanées
- difficultés respiratoires et/ou des troubles cardiaques / de la fréquence cardiaque / de la tension artérielle pouvant mener à une perte de conscience (réactions respiratoires et/ou manifestations cardio-vasculaires susceptibles d'engendrer un choc).

La plupart des effets secondaires étaient d'une intensité modérée à grave. La plupart des effets secondaires (80 %) se sont produits dans les deux heures consécutives à l'administration. Des réactions retardées (après des heures, voire des jours) peuvent se produire.

Ci-dessous, une liste des effets indésirables rapportés/observés, par fréquence :

Très fréquents : affectent plus d'1 personne sur 10

Fréquents : affectent entre 1 et 10 personnes sur 100

Peu fréquents : affectent entre 1 et 10 personnes sur 1 000

Rares : affectent entre 1 et 10 personnes sur 10 000

Très rares : affectent moins d'1 personnes sur 10 000

Indéterminé : fréquence non déterminée à partir des données disponibles

Ci-après, une liste des effets indésirables observés lors d'essais cliniques :

Fréquents :

Maux de tête

Fourmillements ou paresthésie des mains ou des pieds

Altération du goût

Sensation de brûlure

Sensations de chaleur (vasodilatation) y compris bouffées

Nausées

Démangeaisons

Sensation de froid

Peu fréquents :

Écoulement nasal

Maux de gorge

Anxiété

Confusion

Réactions allergiques

Altération du goût

Étourdissements

Tremblements

Perte de perception ou de sensibilité (particulièrement au niveau de la peau)

Altération de l'odorat

Contractions musculaires involontaires.

Vision anormale

Augmentation de la sécrétion lacrymale

Troubles des signaux nerveux intracardiaques (premier degré)

Accélération de la fréquence cardiaque

Troubles du rythme électrique cardiaque (QT long)

Hypertension

Gonflement et coagulation dans une veine

Refroidissement des doigts et des orteils

Essoufflement

Toux

Vomissements

Nausées
Diarrhée
Dérangement gastrique
Maux d'estomac
Maux de gorge
Indigestion
Sécheresse de la bouche
Flatulence
Perte de perception ou de sensibilité au niveau des lèvres
Hypersalivation
Démangeaisons anales.
Urticaire
Rougeur de peau
Éruption cutanée
Augmentation de la sudation
Crampes musculaires
Spasmes musculaires
Douleur dans le cou
Douleur dans les bras ou les jambes
Démangeaisons génitales
Sensation de brûlure génitale
Douleurs
Douleur au niveau de la poitrine
Fatigue
Sensations anormales
Douleur inguinale
Sensation de chaleur
Douleur au point d'injection
Sensation de froid au point d'injection
Rougeur de la peau au point d'injection
Sang dans les urines
Protéines dans les urines
Sucre dans les urines
Élévation du taux de glycémie
Diminution du taux de calcium dans le sang
Quantité anormale de sel dans l'organisme

Rares :

Inflammation de la peau
Infection des voies urinaires
Rêves anormaux
Voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas
Diminution de l'appétit
Troubles de la vision
Sensation anormale au niveau de l'œil
Douleur auriculaire
Irrégularités des pulsations cardiaques / perturbation des contractions d'une cavité cardiaque (flutter cardiaque, fibrillation auriculaire), troubles du rythme électrique cardiaque (anomalies du segment ST/onde T)
Douleur au niveau de la poitrine
Ralentissement de la fréquence cardiaque
Palpitations.
Épaississement des artères dû à des dépôts de cholestérol
Hypotension
Respiration superficielle
Œdème du visage
Sueurs

Raideur musculaire
Sensation de lourdeur
Urgence urinaire
Douleurs rénales
Mictions fréquentes
Douleur pelvienne
Fièvre
Frissons
Faiblesse
Sensation d'oppression au niveau de la poitrine
Caillot de sang au point d'injection
Contusion au point d'injection
Inflammation au point d'injection
Sensation de brûlure au point d'injection,
Fuite de liquide du point d'injection vers les tissus environnants
Hémorragie au point d'injection
Démangeaisons au point d'injection
Sensation de pression.
Douleur au niveau du membre fantôme.
Diminution ou élévation du taux de potassium dans le sang
Élévation du taux de sodium dans le sang

Il y a eu des rapports de fibrose néphrogénique systémique (qui provoque un durcissement de la peau et qui peut aussi affecter les tissus mous et les organes internes) associée à d'autres produits de contraste contenant du gadolinium.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre radiologue.

5. COMMENT CONSERVER Ablavar ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette, après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon pour injection dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après sa première ouverture, ce médicament doit être utilisé immédiatement.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez une coloration anormale ou la présence de particules ou si l'emballage est défectueux.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ablavar

- La substance active est le gadofosveset . 1 ml contient 227 mg gadofosveset équivalent à 244 mg/ ml (0,25 mmol/millilitre) de gadofosveset trisodique,
- Une solution de 10 ml contient 2,27 g, une solution de 15 ml contient 3,41 g et une solution de 20 ml contient 4,54 g de gadofosveset dans un flacon.
-
- Les autres composants sont fosveset, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ablavar et contenu de l'emballage extérieur

Ablavar est un liquide transparent incolore à jaune pâle présenté dans un flacon en verre avec bouchon en caoutchouc, muni d'une fermeture en aluminium et fourni dans des boîtes individuelles. Les emballages contiennent :

- 1, 5 ou 10 flacon(s) pour injection contenant 10 ml de solution injectable (en flacon de verre de 10 ml)
- 1, 5 ou 10 flacon(s) pour injection contenant 15 ml de solution injectable (en flacon de verre de 20 ml)
- 1, 5 ou 10 flacon(s) pour injection contenant 20 ml de solution injectable (en flacon de verre de 20 ml)

Tous les conditionnements peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

TMC Pharma Services Ltd., Finchampstead, Berkshire RG40 4LJ, Royaume Uni.
Tél : 01252 842255

Des informations détaillées concernant ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency) : <http://www.ema.europa.eu>

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

<-----

Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux professionnels de santé :

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

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) associée à l'utilisation de certains produits de contraste contenant du gadolinium ont été rapportés chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²). Les patients devant subir une transplantation hépatique sont particulièrement à risque car l'incidence d'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Ablavar, l'administration de ce produit doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et chez les patients durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique, sauf si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'imagerie à résonance magnétique avec injection de gadolinium. Si l'utilisation de Ablavar ne peut être évitée, la dose ne doit pas dépasser 0,03 mmol/kg de poids corporel. Lors d'un scanner, il ne faut pas utiliser plus d'une dose. En raison de l'absence de données sur les administrations répétées, les injections de Ablavar ne doivent pas être répétées sauf si elles sont espacées d'au moins 7 jours.

Compte tenu que la clairance rénale du gadofosveset peut être altérée chez les personnes âgées, il est particulièrement important de faire subir des tests de dépistage aux patients de 65 ans et plus, afin de détecter tout dysfonctionnement rénal éventuel.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Ablavar pourrait faciliter l'élimination de Ablavar 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 sous hémodialyse.

Ablavar ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que son état clinique exige l'utilisation du gadofosveset.

La décision de continuer l'allaitement ou de l'interrompre pendant une période de 24 heures après l'administration est laissée à l'appréciation du médecin et de la mère qui allaite.

L'étiquette de suivi à détacher fournie avec les flacons doit être collée sur le dossier du patient afin d'enregistrer avec exactitude le produit de contraste à base de gadolinium qui a été utilisé. La dose administrée doit également être enregistrée.

Ablavar est délivré prêt à l'emploi et se présente sous la forme d'une solution aqueuse limpide, incolore à jaune pâle.

Ne pas utiliser les produits de contraste en cas de coloration anormale, en présence de particules ou lorsque le conditionnement est défectueux.

Les flacons contenant du Ablavar ne sont pas destinés au prélèvement de doses multiples. Le bouchon de caoutchouc ne doit jamais être percé plus d'une fois. Après prélèvement de la solution dans le flacon, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Tout reste de solution non utilisée au cours d'un examen doit être éliminé.

Ce médicament n'est plus autorisé