

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**ULTRAVIST®**  
Iopromide injectable

**ULTRAVIST® 300**  
Solution à 62 % p/v (300 mg d'I/mL) pour administration intravasculaire

**ULTRAVIST® 370**  
Solution à 77 % p/v (370 mg d'I/mL) pour administration intravasculaire

Produit de contraste radiologique iodé non ionique

Pour usage professionnel seulement

Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
Canada  
L4W 5R6  
<http://www.bayer.ca>

Date d'autorisation initiale :  
16 mars 1994

Date de révision :  
24 MARS 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257678

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">1 INDICATIONS</a>	01/2020
<a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>	03/2022
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a> , <a href="#">4.4 Administration</a>	01/2020
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	02/2022

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie et recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration .....	9
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	17
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	18
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>20</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4 Interactions médicament-médicament .....	21
9.5 Interactions médicament-aliment .....	21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	21
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	21

<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
10.1 Mode d'action.....	22
10.2 Pharmacodynamie.....	22
10.3 Pharmacocinétique.....	23
Absorption et distribution.....	23
Métabolisme.....	23
Élimination.....	23
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>23</b>
<b>12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14 ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
<b>15 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>25</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>30</b>

# PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

## 1 INDICATIONS

ULTRAVIST (iopromide) est un produit de contraste à injecter par voie intravasculaire qui est offert en solution à 300 mg d'I/mL et 370 mg d'I/mL et est indiqué...

- pour divers examens radiologiques diagnostiques
- pour la visualisation de diverses cavités corporelles, par exemple pour l'arthrographie et l'hystérosalpingographie.

### ULTRAVIST 300

Tomodensitométrie  
Urographie intraveineuse  
Urographie intraveineuse chez l'enfant  
Artériographie rénale  
Artériographie périphérique (fémorale bilatérale [bassin/membres inférieurs])  
Artériographie cérébrale  
Phlébographie des membres  
Arthrographie

### ULTRAVIST 370

Tomodensitométrie  
Urographie intraveineuse  
Coronarographie (y compris angioplastie transluminale percutanée), avec ou sans ventriculographie gauche  
Angiocardiographie chez l'enfant  
Arthrographie

### 1.1 Enfants

Enfants (0 à 18 ans) : Selon les données présentées à Santé Canada aux fins d'évaluation, l'innocuité et l'efficacité d'ULTRAVIST n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus) : Les données des études cliniques et l'expérience acquise semblent indiquer que l'utilisation du produit chez les personnes âgées pourrait produire des différences en ce qui a trait à l'innocuité (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- ULTRAVIST est contre-indiqué pour la myélographie, la ventriculographie cérébrale et la cisternographie.
- ULTRAVIST est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie manifeste.
- ULTRAVIST ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité connue au produit ou à l'un de ses ingrédients (y compris les ingrédients non médicinaux) ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- L'administration d'ULTRAVIST 300 et d'ULTRAVIST 370 par voie intrathécale est contre-indiquée.
- La déshydratation préparatoire, dont le jeûne prolongé, la restriction hydrique et l'administration d'un laxative avant l'injection d'ULTRAVIST, est contre-indiquée chez les enfants en raison du risque d'insuffisance rénale (voir [7.1.3 Enfants](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Renseignements généraux

- Les solutions ULTRAVIST, comme les autres produits de contraste radio-opaques, doivent être portées à une température se rapprochant le plus possible de la température corporelle avant d'être administrées. Comme toute solution stérile administrée par voie parentérale, ULTRAVIST ne doit être retiré du flacon qu'au moment d'être administré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). ULTRAVIST ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux afin d'éviter toute incompatibilité possible. Il faut jeter toute portion restante.
- Pour d'autres directives, voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).
- Il faut prélever une seule dose d'un flacon contenant un produit de contraste, sauf si on utilise un flacon grand format d'ULTRAVIST pour pharmacie (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) et [4.4 Administration, DIRECTIVES DE RETRAIT DE DOSES MULTIPLES DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIE](#)). Il ne faut jamais perforer le bouchon de caoutchouc plus d'une fois. Pour perforer le bouchon et aspirer la solution, on recommande l'utilisation d'une canule ou d'une seringue munie d'une aiguille à biseau long d'un calibre maximum de 18. Après l'examen, il faut jeter le flacon, même s'il n'est pas vide, sauf si on utilise un flacon grand format d'ULTRAVIST pour pharmacie (voir [4.4 Administration, DIRECTIVES DE RETRAIT DE DOSES MULTIPLES DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIE](#)).
- La puissance diagnostique de l'artériographie abdominale et de l'urographie est plus grande s'il n'y a pas de matières fécales ni de gaz dans l'intestin. On peut au besoin administrer un lavement ou un laxatif en soirée la veille de l'examen, à condition que la vidange intestinale ne soit pas contre-indiquée.
- Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le jeûne prolongé, la restriction hydrique et l'administration d'un laxatif avant l'examen sont contre-indiqués (voir [7.1.3 Enfants](#)).
- Le patient doit si possible être en position couchée pendant l'administration intravasculaire du produit de contraste. Après l'administration, le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes, l'expérience ayant démontré que la plupart des manifestations graves se produisent dans ce délai.
- **Il ne faut pas dépasser les doses recommandées d'ULTRAVIST.** Le volume de chaque injection compte davantage que la dose totale administrée.
- Déterminer le volume et la concentration d'ULTRAVIST nécessaires en fonction de facteurs comme l'âge, le poids corporel, la taille du vaisseau et le débit sanguin dans le vaisseau. Il faut aussi tenir compte du degré d'opacification recherché, de la structure ou de la région à examiner, des processus pathologiques présents, ainsi que du matériel et de la technique qui seront employés. Comme avec tous les produits de contraste iodés, il peut y avoir moins de risques avec des doses plus faibles. Toutefois, l'efficacité de doses d'ULTRAVIST inférieures aux doses recommandées n'a pas été établie.

### 4.2 Posologie et recommandée et ajustement posologique

#### Populations particulières

*Nouveau-nés (< 1 mois) et nourrissons de 1 mois à 2 ans*

Les jeunes enfants (< 1 an), et surtout les nouveau-nés, sont sensibles au déséquilibre électrolytique et aux modifications hémodynamiques. Il faut accorder une attention particulière à la dose du produit de

contraste devant être administrée, à l'exécution technique de l'examen radiologique et à la surveillance de l'état du patient.

#### *Personnes âgées (65 ans et plus)*

Chez des personnes d'âge moyen et des personnes âgées ne présentant pas d'altération marquée de la fonction rénale qui avaient reçu une dose d'ULTRAVIST correspondant à entre 9 et 30 g d'iode, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre a été d'entre 30 et 40 L. La clairance totale moyenne et la clairance rénale ont respectivement été de 81 à 125 mL/min et de 70 à 115 mL/min chez ces patients, et ont été semblables à celles observées chez les jeunes volontaires. Chez ces patients, la demi-vie de la phase de distribution a été de 0,1 heure, la demi-vie de la principale phase d'élimination a été de 2,3 heures et la demi-vie de la phase d'élimination terminale a été de 40 heures. L'élimination urinaire (97 % de la dose) et l'élimination fécale (2 % de la dose) ont été comparables à celles observées chez les jeunes volontaires sains, ce qui donne à penser que, par rapport à l'élimination rénale, l'élimination biliaire et/ou gastro-intestinale de l'iopromide ne sont pas importantes (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

#### *Insuffisants hépatiques*

L'élimination de l'iopromide n'est pas modifiée par l'insuffisance hépatique, car seulement environ 2 % de la dose est éliminée dans les fèces et l'iopromide n'est pas métabolisé. Aucune modification de la dose n'est jugée nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

#### *Insuffisants rénaux*

Comme l'iopromide est éliminé presque exclusivement sous forme inchangée par les reins, l'élimination de l'iopromide est prolongée chez les insuffisants rénaux. L'élimination biliaire ne peut être exclue chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave. Il faut accorder une attention particulière aux insuffisants tant rénaux qu'hépatiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). Pour réduire le risque que le produit de contraste aggrave l'insuffisance rénale chez les insuffisants rénaux, il faut utiliser chez eux la plus faible dose possible (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Chez les insuffisants rénaux, la demi-vie plasmatique de l'iopromide est prolongée en fonction de la réduction de la filtration glomérulaire.

Au cours d'une étude clinique, l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique et l'innocuité de l'iopromide a été évalué auprès de 22 patients ayant une fonction rénale normale ou altérée. La clairance totale a été de 49,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 53 %) chez les insuffisants rénaux légers ou modérés ( $Cl_{cr}$  : 30 à 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 10 patients évaluable) et de 18,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 30 %) chez les insuffisants rénaux graves ne dépendant pas de la dialyse ( $Cl_{cr}$  : 10 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 3 patients évaluable), par rapport à 91,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (CV = 27,3 %) chez les patients dont la fonction rénale était normale ( $Cl_{cr}$  : > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, N = 9 patients évaluable). Cette réduction entraîne une augmentation de l'exposition systémique.

La demi-vie terminale moyenne est de 6,1 heures (CV = 43 %) chez les insuffisants rénaux légers ou modérés ( $Cl_{cr}$  : 30 à 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et de 11,6 heures (CV = 49 %) chez les insuffisants rénaux graves ne dépendant pas de la dialyse ( $Cl_{cr}$  : 10 à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

## UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE

### *Adultes*

Doses recommandées pour chacune des concentrations ULTRAVIST :

ULTRAVIST 300 : 40 à 70 mL

ULTRAVIST 370 : 30 à 55 mL

La dose peut au besoin être modifiée dans certaines indications (p. ex. obésité ou insuffisance rénale).

### *Enfants*

Chez les enfants, la faible capacité de concentration physiologique des néphrons immatures commande l'administration de doses relativement élevées du produit de contraste.

Les doses maximales d'ULTRAVIST 300 sont comme suit :

Nouveau-nés (< 1 mois) : 4 mL/kg de poids corporel, soit 1,2 g d'I/kg

Nourrissons (12 mois à 2 ans) : 3 mL/kg de poids corporel, soit environ 1,0 g d'I/kg

Enfants (2 à 11 ans) : 1,5 mL/kg de poids corporel, soit environ 0,5 g d'I/kg.

## TOMODENSITOMÉTRIE

### *Tomodensitométrie crânienne*

Les doses recommandées ci-dessous ne doivent pas être dépassées :

ULTRAVIST 300 : 70 à 140 mL

ULTRAVIST 370 : 70 à 105 mL

### *Tomodensitométrie corps entier*

Pour la tomodensitométrie corps entier, les doses d'ULTRAVIST et la vitesse d'administration dépendent des organes à l'étude, du diagnostic recherché et, en particulier, des temps d'acquisition et de reconstruction des images.

Doses recommandées pour chacune des concentrations d'ULTRAVIST :

ULTRAVIST 300 : 100 à 150 mL

ULTRAVIST 370 : 80 à 120 mL

## ANGIOGRAPHIE

La dose d'ULTRAVIST dépend de l'âge, du poids, du débit cardiaque et de l'état général de santé du patient, du problème clinique, de la technique d'examen, ainsi que de la nature et du volume de la région vasculaire à examiner. Les doses suivantes pourront guider le médecin :

EXAMEN	CONCENTRATION D'ULTRAVIST (mg d'I/mL)	DOSE HABITUELLE RECOMMANDÉE PAR INJECTION (mL)
<b>Artériographie cérébrale</b>		
Angiographie de la crosse aortique	300	40 à 80
Artériographie carotidienne rétrograde	300	30 à 40
Artère carotide commune	300	6 à 12
Artère carotide interne	300	5 à 12
Artère carotide externe	300	4 à 8
Artère vertébrale	300	6 à 10
<b>Aortographie</b>		
Aortographie thoracique	300	50 à 80
Aortographie abdominale	300	40 à 60
<b>Angiographie périphérique</b>		
Artériographie sélective	300	8 à 12
Collatérales aorto-fémorales	300	40 à 80
<b>Phlébographie</b>	300	60 à 90
<b>Angiocardiographie</b>		
Ventriculographie gauche	370	30 à 60
Coronarographie	370	5 à 8

### **Angiocardiographie chez l'enfant**

ULTRAVIST 370 est indiqué pour l'angiocardiographie chez l'enfant. On suggère d'administrer une dose proportionnelle au poids de l'enfant et fondée sur le débit cardiaque, l'état général de l'enfant, le trouble clinique, la technique d'examen et la nature et le volume de la région vasculaire examinée.

### **ARTHROGRAPHIE**

L'injection intra-articulaire d'un produit de contraste doit être surveillée au moyen de la fluoroscopie pour confirmer que la technique d'injection et l'opacification sont convenables et prévenir la distension exagérée de l'interligne articulaire. Il faut éviter la dilution excessive du produit de contraste.

EXAMEN	CONCENTRATION D'ULTRAVIST (mg d'I/mL)	DOSE HABITUELLE RECOMMANDÉE PAR INJECTION (mL)
Genou	300	5 à 11
	370	5 à 11

#### 4.4 Administration

Voir aussi [4.1 Considérations posologiques](#).

**DIRECTIVES DE RETRAIT DE DOSES MULTIPLES DES FLACONS GRAND FORMAT POUR PHARMACIE** Le retrait du contenu d'un flacon grand format d'ULTRAVIST pour pharmacie doit être fait sur une surface de travail convenable et en respectant les règles de l'asepsie. Le bouchon du flacon ne doit être perforé qu'une seule fois au moyen d'un dispositif de transfert convenable.

Une fois le bouchon perforé, il faut retirer le contenu du flacon sans tarder. Il faut jeter toute portion restante.

Les flacons grand format pour pharmacie sont les suivants :

- ULTRAVIST 300 : flacon de 500 mL
- ULTRAVIST 370 : flacons de 200 mL et 500 mL

#### 5 SURDOSAGE

##### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

##### Administration d'une dose excessive par voie intravasculaire :

Les symptômes peuvent comprendre déséquilibre hydroélectrolytique, insuffisance rénale et complications cardiovasculaires et pulmonaires. Si une dose excessive d'ULTRAVIST (iopromide) est administrée, il faut assurer le maintien des fonctions vitales et instaurer rapidement un traitement symptomatique.

ULTRAVIST est dialysable. Advenant l'administration accidentelle d'une dose excessive par voie intravasculaire, il faut administrer une perfusion pour contrer la déperdition hydroélectrolytique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

#### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intravasculaire	ULTRAVIST 300 (iopromide à 62,3 % p/v)	acide chlorhydrique, calcium édétate disodique (EDTA) et trométhamine
Intravasculaire	ULTRAVIST 370 (iopromide à 76,9 % p/v)	

ULTRAVIST est une solution aqueuse d'iopromide, stérile, incolore ou jaune pâle qui ne contient pas d'agent de conservation. La solution contient de la trométhamine (0,24 %) comme tampon et du calcium édétate disodique (0,1 mg/mL) comme chélateur. Le pH est ajusté entre 6,5 et 8,0 au moyen d'acide chlorhydrique.

ULTRAVIST 300 (iopromide à 62,3 %) : Un millilitre contient 623 mg d'iopromide équivalant à 300 mg d'iode organiquement lié. Flacons de 50, 100 et 150 mL et flacon grand format pour pharmacie de 500 mL.

ULTRAVIST 370 (iopromide à 76,9 %) : Un millilitre contient 769 mg d'iopromide équivalant à 370 mg d'iode organiquement lié. Flacons de 50 et 100 mL et flacons grand format pour pharmacie de 200 et 500 mL<sup>1</sup>.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Les produits de contraste iodés non ioniques inhibent moins la coagulation sanguine que les produits de contraste ioniques. La formation de caillots a été observée *in vivo* et *in vitro* lorsque le sang demeurait en contact avec les seringues, les sondes ou les tubes contenant des produits de contraste non ioniques. Les produits de contraste non ioniques ne doivent pas être utilisés comme solutions de rinçage.

ULTRAVIST a été associé à des réactions indésirables graves ou mortelles. Par conséquent, l'examen avec produit de contraste ne doit être effectué que s'il est clairement indiqué, et il faut chaque fois en évaluer les avantages et les risques. En outre, pour être prêt à traiter rapidement toute réaction indésirable grave, il faut absolument disposer du matériel et du personnel voulus et déterminer d'avance les mesures devant être prises. Les examens diagnostiques avec produit de contraste radio-opaque ne doivent être pratiqués que par des médecins qui ont reçu la formation nécessaire et qui possèdent une connaissance approfondie de ces examens. Le médecin doit également connaître à fond le traitement d'urgence de toutes les réactions indésirables.

Comme c'est le cas avec les autres produits de contraste iodés, l'emploi d'ULTRAVIST pour le rehaussement du contraste peut obscurcir certaines lésions qui avaient été mises en évidence par la tomodensitométrie sans produit de contraste.

Comme la tomodensitométrie sans produit de contraste peut permettre d'obtenir des renseignements diagnostiques suffisants, avant de faire un examen avec produit de contraste, lequel peut être associé à un risque et à une hausse de l'exposition au rayonnement, il faut évaluer avec soin les données cliniques et les résultats d'autres examens radiologiques et de tomodensitométries sans produit de contraste. Une optimisation minutieuse des paramètres du contraste et du rayonnement peut réduire l'exposition au rayonnement.

La prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque et circulatoire, d'hypertension, de phéochromocytome, d'artériosclérose cérébrale, d'hyperthyroïdie latente, d'insuffisance hépatique ou rénale grave, d'emphysème pulmonaire, de diabète accompagné d'une insuffisance rénale devant être traitée, de spasmes artériels cérébraux, de goitre nodulaire, de myélome multiple ou d'autres paraprotéïnémies, ainsi que chez les patients ayant subi une greffe du rein.

Dans la mesure du possible, il ne faut pas faire d'angiographie chez les patients qui présentent une homocystinurie, en raison du risque de thrombose et d'embolie.

Les états d'excitation, d'anxiété ou de douleur marquée peuvent accroître le risque d'effets secondaires ou aggraver les réactions liées au produit de contraste. Il faut s'assurer de réduire au minimum l'état d'anxiété chez ces patients.

---

<sup>1</sup> Tous les formats ne sont pas nécessairement offerts au Canada.

Le test de sensibilité avec une petite dose du produit de contraste n'est pas recommandé, car il n'a pas de valeur prédictive. De plus, le test de sensibilité lui-même a parfois entraîné des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes graves, voire mortelles.

### **Appareil cardiovasculaire**

Chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque congestive et qui reçoivent un traitement concomitant par un diurétique, il peut y avoir une déplétion volumique intravasculaire relative, ce qui peut altérer la réponse rénale à la charge osmotique du produit de contraste. Il faut garder ces patients en observation pendant plusieurs heures après l'examen pour déceler les perturbations différées des paramètres hémodynamiques de la fonction rénale.

Des événements thromboemboliques graves, mais rarement mortels, à l'origine d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux sont survenus au cours d'angiographies pratiquées au moyen de produits de contraste ioniques et non ioniques. Par conséquent, l'administration intravasculaire doit être pratiquée de façon méticuleuse, surtout au cours des angiographies, pour réduire le risque d'événements thromboemboliques. De nombreux facteurs peuvent contribuer à la survenue d'événements thromboemboliques, dont la durée de l'examen, le nombre d'injections, la matière dont sont faites les sondes et les seringues, la maladie sous-jacente et les médicaments que prend le patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Administration intravasculaire](#)).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### ***Dysfonctionnement thyroïdien***

ULTRAVIST, comme tous les autres produits de contraste iodés, peut provoquer des modifications de la fonction thyroïdienne chez certains patients. On a signalé une hyperthyroïdie transitoire, des tests de la fonction thyroïdienne témoignant d'une hypothyroïdie ou un freinage transitoire de la sécrétion thyroïdienne après l'administration d'un produit de contraste iodé chez des adultes et des enfants. Avant d'administrer un produit de contraste iodé, il faut évaluer le risque potentiel sur la fonction thyroïdienne chez les patients qui présentent une maladie de la thyroïde ou chez qui l'on soupçonne une telle maladie.

Une réduction des taux de thyroxine (T<sub>4</sub>) et de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et une augmentation du taux de TSH ont été signalées après l'exposition à un produit de contraste iodé chez des nourrissons, surtout s'ils étaient nés avant terme, et ont persisté pendant jusqu'à quelques semaines, voire plus d'un mois (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Certains patients ont reçu un traitement contre l'hypothyroïdie (voir [7.1.3 Enfants, Nourrissons](#)).

L'administration d'ULTRAVIST peut altérer les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne pendant plusieurs semaines.

Comme une crise thyrotoxisque a été signalée après l'injection intravasculaire d'opacifiants iodés chez des patients présentant une hyperthyroïdie ou un nodule thyroïdien autonome, on doit évaluer le risque de crise thyrotoxisque avant d'administrer ULTRAVIST à de tels patients.

Chez les nouveau-nés, surtout les enfants prématurés, qui ont été exposés à ULTRAVIST, soit dans l'utérus, soit pendant la période néonatale, on recommande une surveillance de la fonction thyroïdienne, car une exposition excessive à l'iode peut causer une hypothyroïdie pouvant exiger un traitement.

Le risque de crise hypertensive pourrait être plus grand chez les patients atteints d'un phéochromocytome. Les produits de contraste iodés doivent être administrés avec une extrême prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un phéochromocytome. Chez un tel patient, on doit injecter la plus petite

quantité nécessaire du produit de contraste, évaluer la tension artérielle pendant toute la durée de l'examen et avoir à portée de la main tout ce qu'il faut pour traiter une crise hypertensive.

### **Système sanguin et lymphatique**

L'administration intravasculaire d'un produit de contraste peut favoriser la calcification chez les personnes homozygotes pour la drépanocytose.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Une néphrotoxicité a été signalée chez quelques patients atteints d'insuffisance hépatique qui avaient reçu par voie orale un produit de contraste pour la cholécystographie avant de recevoir un produit de contraste intravasculaire. L'administration d'ULTRAVIST doit être reportée chez les patients qui doivent subir une cholécystographie orale.

### **Système immunitaire**

#### ***Hypersensibilité***

Avant d'injecter un produit de contraste, on doit demander au patient s'il a des antécédents d'allergie (p. ex. aux mollusques et crustacés), s'il est sensible à l'iode ou aux produits de contraste, s'il a déjà présenté une réaction à un produit de contraste et s'il souffre d'asthme bronchique, tous ces facteurs étant associés à une augmentation de l'incidence des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes (dont des réactions graves) aux produits de contraste. Ces réactions sont toutefois irrégulières et imprévisibles. ULTRAVIST peut aussi être associé à des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes ou à d'autres réactions idiosyncrasiques caractérisées par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires et cutanées.

Des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes légères, modérées ou graves, y compris le choc, sont possibles (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La plupart des réactions indésirables aux produits de contraste se produisent dans les 30 minutes suivant le début de l'injection, mais des réactions peuvent également survenir quelques heures ou quelques jours après une injection. La prémédication par un corticostéroïde peut être envisagée quand le risque de réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes aiguës est accru, par exemple chez les patients qui ont déjà présenté une réaction aiguë modérée ou grave ou chez les patients asthmatiques ou qui présentent une allergie exigeant un traitement médical. Toutefois, les corticostéroïdes ne doivent pas être mélangés au produit de contraste dans la seringue en raison d'une incompatibilité chimique possible. Le traitement par un bêta-bloquant ou l'anesthésie générale augmente l'incidence des réactions indésirables et peut les aggraver, en particulier chez les asthmatiques. Les patients qui présentent une réaction d'hypersensibilité/anaphylactoïdes après avoir pris un bêta-bloquant pourraient résister aux effets thérapeutiques des bêta-agonistes. L'issue des graves réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes est plus susceptible d'être sérieuse, voire mortelle, chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. En raison de la possibilité de graves réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes après l'administration du produit de contraste, on recommande une observation du patient après l'examen. Il faut dans tous les cas être prêt à prendre des mesures d'urgence.

### **Administration intravasculaire**

ULTRAVIST produit une moindre charge osmotique circulante que les produits de contraste ioniques, mais peut causer d'importantes perturbations hémodynamiques, surtout chez les patients dont la réserve cardiaque est réduite. Il faut injecter le plus faible volume nécessaire et surveiller continuellement les signes vitaux du patient pendant plusieurs heures après l'examen afin de déceler toute perturbation hémodynamique différée chez ces patients. L'hypotension doit être corrigée sur-le-champ, car elle peut entraîner des arythmies graves. Il faut porter une attention particulière à la dose chez les patients qui

présentent une insuffisance ventriculaire droite, un emphysème pulmonaire, une hypertension pulmonaire ou une sténose du lit vasculaire pulmonaire, car des troubles hémodynamiques graves peuvent survenir chez eux. Chez les patients qui présentent une cardiopathie importante ou une coronaropathie grave, il peut y avoir un risque accru de perturbations hémodynamiques et d'arythmies cliniquement significatives. L'injection intravasculaire d'ULTRAVIST peut précipiter un œdème pulmonaire chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Des cas de nécrose mésentérique, de pancréatite aiguë, d'oligo-anurie et de complications neurologiques graves, dont lésions de la moelle épinière et hémiparésie, ont été signalés à la suite de l'injection accidentelle d'une grande partie de la dose aortique d'un produit de contraste ionique directement dans une branche de l'aorte ou dans un tronc artériel.

La manipulation de sondes, l'injection de produits de contraste et les examens angiographiques comportent des risques inhérents. L'angiographie peut être associée à des lésions organiques locales et distales, à une ischémie, à une thromboembolie et à une insuffisance organique, y compris à un accident vasculaire cérébral, à une paralysie du plexus brachial, à des douleurs thoraciques, à un infarctus du myocarde, à un arrêt sinusal et à des anomalies des fonctions hépato-rénales. La technique angiographique doit donc être méticuleuse : il faut guider le fil et manipuler la sonde avec soin, utiliser des tubulures multiples et/ou des robinets à trois voies, rincer souvent la sonde avec une solution saline héparinée et réduire au minimum la durée de l'examen. Pendant une angiographie, on pourrait déloger des plaques ou endommager ou perforer la paroi vasculaire, ce qui pourrait causer des pseudo-anévrismes, une hémorragie au point de piqûre et une dissection artérielle coronaire pendant la manipulation de la sonde et l'injection du produit de contraste. Un fluoroscope doit être utilisé pour guider la sonde. Les propriétés physicochimiques du produit de contraste, la dose et la vitesse de perfusion peuvent influencer sur les réactions. On recommande de faire des injections d'essai pour vérifier le bon positionnement de la sonde. Une augmentation du risque de thrombose et une activation du système du complément ont aussi été observées. Il ne faut pas perdre de vue que les événements ci-dessus pourraient survenir pendant l'examen.

Quand on effectue une coronarographie et une ventriculographie gauche, on doit disposer du personnel spécialisé et des installations et du matériel voulus au cas où une réanimation et une cardioversion immédiates soient nécessaires. Une surveillance électrocardiographique et des signes vitaux s'impose pendant toute la durée de l'examen.

La phlébographie doit être effectuée avec prudence quand on croit qu'un patient présente une thrombose, une phlébite, une maladie ischémique grave, une infection locale, une thrombose veineuse ou une obstruction totale du système veineux.

Le sang peut coaguler quand il demeure en contact avec des seringues contenant des produits de contraste iodés.

L'artère dans laquelle l'injection est pratiquée doit être pulsatile. Une extrême prudence s'impose donc quand une angiographie est envisagée, surtout quand on soupçonne la présence d'une thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger), en raison du risque de spasmes artériels graves associé aux interventions vasculaires.

L'administration intra-artérielle doit se faire avec prudence si l'on soupçonne une thrombose, une maladie ischémique, une infection locale, une obstruction totale du système vasculaire ou une ischémie grave associée à une infection ascendante ou à une artériosclérose avancée. Des complications neurologiques graves, y compris la paraplégie, ont été signalées à la suite de l'administration de produits de contraste ioniques traditionnels à des patients présentant une occlusion de l'artère aorto-iliaque ou fémorale, une

compression abdominale, une hypotension ou une hypertension, ainsi qu'à des patients à qui on avait injecté un vasopresseur.

Lorsque des doses importantes sont administrées, l'intervalle entre les injections doit être suffisamment long pour permettre la normalisation des paramètres hémodynamiques, car les perturbations hémodynamiques sont plus susceptibles d'être marquées quand les injections sont rapprochées.

Après l'introduction d'une sonde et l'injection du produit dans une artère, on recommande l'hémostase par compression et l'immobilisation du membre pendant plusieurs heures pour prévenir l'hémorragie au point d'injection artériel.

### **Système nerveux**

La prudence s'impose pour l'administration intravasculaire d'ULTRAVIST quand le seuil épiléptogène peut être abaissé, par exemple chez les patients qui ont des antécédents de crises d'épilepsie ou qui prennent certains autres médicaments (p. ex. antidépresseurs, antipsychotiques et neuroleptiques). Les patients qui ont des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres troubles neurologiques pourraient être plus exposés aux crises d'épilepsie et aux complications neurologiques après l'administration d'ULTRAVIST. Les complications neurologiques sont plus fréquentes chez les patients qui subissent une angiographie cérébrale et des examens connexes.

La prudence s'impose chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, une rupture de la barrière hémato-encéphalique (tumeur, hémorragie sous-arachnoïdienne, accès ischémique transitoire, thrombose cérébrale, ischémie) ou tout autre trouble qui prolonge la présence du produit de contraste dans les vaisseaux sanguins. Des séquelles neurologiques graves (accident vasculaire cérébral, aphasie, cécité corticale, crises d'épilepsie) peuvent résulter de la perfusion intra-artérielle ou intravasculaire du produit de contraste. Chez les insuffisants rénaux dont la barrière hémato-encéphalique est normale, les produits de contraste iodés ont été associés à une perturbation de la barrière hémato-encéphalique et à une accumulation du produit de contraste dans le cerveau. Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la membrane hémato-encéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral, ce qui peut entraîner des réactions touchant le SNC. On doit donc évaluer les avantages et les risques de l'examen et n'administrer que la plus faible dose nécessaire à l'obtention d'une image diagnostique.

L'administration d'ULTRAVIST peut aggraver les symptômes de myasthénie grave.

### **Fonction rénale**

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'injecter ULTRAVIST. ULTRAVIST est éliminé par filtration glomérulaire; chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, l'exposition systémique à ULTRAVIST est plus grande que chez ceux dont la fonction rénale est normale. Il faut faire preuve de prudence et administrer la plus faible dose nécessaire d'ULTRAVIST chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Avant d'administrer ULTRAVIST, il faut procéder à une évaluation exhaustive du patient et prendre des précautions chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale. On considère que la mise en œuvre de stratégies de prévention est la meilleure façon de réduire le risque de néphrotoxicité des produits de contraste.

Une insuffisance rénale aiguë peut survenir après l'administration d'ULTRAVIST, surtout chez les patients qui présentent une insuffisance rénale, une septicémie, une hypotension, une déshydratation, une maladie vasculaire avancée, une insuffisance cardiaque congestive, un diabète sucré, un myélome multiple ou d'autres paraprotéïnémies, chez les patients qui prennent des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale liée au vieillissement.

Il faut bien hydrater les patients avant et après l'administration d'ULTRAVIST afin de réduire au minimum le risque de néphrotoxicité des produits de contraste. Les patients dialysés qui n'ont pas de fonction rénale résiduelle peuvent recevoir ULTRAVIST en vue d'exams radiologiques, car les produits de contraste iodés sont éliminés par la dialyse.

La néphrotoxicité des produits de contraste, qui se manifeste par une altération passagère de la fonction rénale, peut survenir après l'administration intravasculaire d'ULTRAVIST. Le risque de néphrotoxicité des produits de contraste est accru chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale, de diabète sucré, de septicémie, d'hypotension, de déshydratation, de maladies cardiovasculaires, de myélome multiple, d'hypertension ou d'hyperuricémie, chez les patients âgés et chez les patients qui prennent des médicaments qui altèrent la fonction rénale. Le risque de néphrotoxicité des produits de contraste est particulièrement élevé chez les patients qui souffrent à la fois d'insuffisance rénale et de diabète sucré.

Chez les patients qui ont des antécédents d'insuffisance rénale ou à la fois d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique, ULTRAVIST ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse des avantages et des risques par le prescripteur. Il faut évaluer l'état général de santé et les troubles comorbides du patient, ainsi que le besoin médical d'un examen avec produit de contraste. ULTRAVIST ne doit être utilisé que si les avantages l'emportent nettement sur les risques. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, attendre que la fonction rénale se rétablisse avant d'effectuer un autre examen avec produit de contraste.

Pour de plus amples renseignements, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisants rénaux](#).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

L'innocuité d'ULTRAVIST pendant la grossesse n'a pas été établie. Par conséquent, il ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages l'emportent sur les risques.

Les études de reproduction sur l'administration à des rates et des lapines de doses d'iopromide de jusqu'à 3,7 g d'I/kg (2,2 fois la dose maximale recommandée chez un être humain de 50 kg ou environ 0,7 fois la dose chez l'humain après normalisation des données en fonction des estimations de la surface corporelle) n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes directs sur le fœtus. Une embryolétalité a été observée chez les lapines qui avaient reçu une dose de 3,7 g d'I/kg, mais on a jugé qu'elle était attribuable à la toxicité pour la mère. Il n'y a pas eu d'études convenables et strictement contrôlées chez les femmes enceintes.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne sait pas si ULTRAVIST passe dans le lait maternel. Toutefois, de nombreux produits de contraste injectables passent dans le lait maternel sous forme inchangée. On n'a pas démontré qu'il y avait des réactions indésirables graves chez les nourrissons, mais la prudence s'impose quand on administre un produit de contraste par voie intravasculaire à une femme qui allaite en raison de la possibilité de réactions indésirables. Si ULTRAVIST doit être administré à une femme qui allaite, on recommande que la mère cesse d'allaiter pendant 48 heures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

### 7.1.3 Enfants

Les enfants qui sont plus susceptibles de présenter une réaction indésirable pendant et après l'administration de tout produit de contraste sont ceux qui sont atteints d'asthme, qui sont sensibles à un médicament et/ou à des allergènes, qui présentent une cardiopathie cyanogène ou non cyanogène, qui souffrent d'insuffisance cardiaque congestive ou dont la créatininémie est supérieure à 1,5 mg/dL (132,6 µmol/L).

Les doses optimales d'ULTRAVIST sont inconnues, parce qu'aucune étude n'a été menée pour comparer divers volumes d'injection, diverses concentrations et diverses vitesses de perfusion. Le rapport entre le volume de l'injection et l'importance du lit vasculaire visé n'a pas été déterminé. On n'a pas non plus déterminé s'il fallait modifier la dose chez les patients dont la fonction rénale était immature. Les paramètres pharmacocinétiques n'ont pas été établis chez les enfants.

La dose doit être choisie avec prudence. On recommande d'injecter ULTRAVIST lentement chez les enfants.

La déshydratation préparatoire avant l'injection d'ULTRAVIST doit être évitée chez les enfants en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, le jeûne prolongé, la restriction hydrique et l'administration d'un laxatif avant l'examen peuvent causer une déshydratation pouvant accroître le risque de lésion rénale aiguë. Hydrater les patients au besoin avant et après l'administration d'ULTRAVIST.

#### **Nourrissons**

Une réduction des taux de thyroxine (T<sub>4</sub>) et de triiodothyronine (T<sub>3</sub>) et une augmentation du taux de TSH ont été signalées après l'exposition à un produit de contraste iodé chez des nourrissons, surtout s'ils étaient nés avant terme, et ont persisté pendant jusqu'à quelques semaines, voire plus d'un mois (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Chez les nourrissons, l'hypothyroïdie peut nuire à la croissance et au développement, dont le développement mental, et peut devoir être traitée. Chez les nourrissons exposés à un produit de contraste iodé, il faut donc évaluer et surveiller la fonction thyroïdienne jusqu'à ce qu'elle se normalise.

### 7.1.4 Personnes âgées

L'administration de produits de contraste radiologique peut poser un risque particulier chez les personnes âgées. En effet, l'affaiblissement des fonctions rénale et cardiaque et la prise de médicaments (p. ex. les bêta-bloquants) peuvent rendre ces patients plus vulnérables aux effets néfastes possibles des examens avec produit de contraste.

Pour de plus amples renseignements, voir [4.2 Posologie et recommandée et ajustement posologique, Populations particulières, Personnes âgées \(65 ans et plus\)](#).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés avec ULTRAVIST (iopromide) ont généralement été moins fréquents qu'avec d'autres préparations iodées couramment utilisées. Les effets indésirables associés à l'administration de produits de contraste iodés sont en général légers ou modérés et passagers. Néanmoins, tous les effets indésirables et la toxicité associés à cette classe de composés peuvent se manifester après l'administration d'ULTRAVIST, y compris les réactions graves et menaçant le pronostic vital, ainsi que la mort.

On recommande de surveiller étroitement les patients ayant reçu tout produit de contraste pour déceler les effets indésirables. Ces réactions peuvent varier selon la dose, la technique d'administration, l'examen et l'état sous-jacent du patient. Les effets indésirables apparaissent généralement dans les 30 minutes qui suivent l'injection, mais certains peuvent être différés ou prolongés. Ces réactions comprennent les suivantes : laryngospasme, bronchospasme, respiration sifflante, dyspnée et état de mal asthmatique; œdème angioneurotique, œdème sous-glottique et signes d'obstruction des voies respiratoires; choc anaphylactique; collapsus cardiovasculaire avec vasodilatation périphérique, hypotension, tachycardie, dyspnée, cyanose, transpiration, pâleur, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque; stimulation ou dépression du SNC avec agitation, convulsions, coma et mort. En cas de réaction grave et menaçant le pronostic vital à un produit de contraste iodé, prendre les mesures d'urgence voulues.

De nombreuses réactions menaçant le pronostic vital causent au départ des symptômes bénins tels que congestion nasale, éternuements, larmoiement, érythème ou malaise vague. Il est donc très important de surveiller de près tous les patients jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent. Les symptômes, qui se manifestent indépendamment de la dose et du mode d'administration du produit de contraste, peuvent témoigner d'un début de choc. L'injection du produit de contraste doit alors être immédiatement interrompue et, au besoin, un traitement spécifique doit être administré par voie intraveineuse. Par conséquent, en cas d'administration intraveineuse du produit, l'utilisation d'un cathéter à demeure souple est recommandée.

Les effets indésirables au médicament les plus souvent observés (> 4 %) chez les patients recevant ULTRAVIST sont maux de tête, nausées et vasodilatation.

Les effets indésirables au médicament les plus graves chez les patients recevant ULTRAVIST sont choc anaphylactoïde, arrêt respiratoire, bronchospasme, œdème laryngé, œdème pharyngé, asthme, coma, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, œdème cérébral, convulsions, arythmie, arrêt cardiaque, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, bradycardie, cyanose, hypotension, choc, dyspnée, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire et aspiration.

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.*

Avant l'autorisation de mise sur le marché d'ULTRAVIST au Canada, on a établi le profil des effets indésirables à ULTRAVIST à partir d'un ensemble de données recueillies auprès de 2 398 sujets d'essais cliniques. La liste suivante des effets indésirables et de leur incidence a été dressée à partir de cet ensemble de données.

Les remarques suivantes s'appliquent aux effets indésirables ci-dessous.

a association possible avec une réaction au point d'injection

\* Des cas menaçant le pronostic vital et/ou mortels ont été signalés.

Troubles généraux et du point d'administration	Gravité	Incidence
Sensation de chaleur <sup>a</sup>	(légère ou modérée)	36,4 %
	(grave)	3,0 %
Douleur <sup>a</sup>	(légère ou modérée)	6,1%
	(grave)	0,4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées/vomissements/diarrhée		2,3 %

Effets indésirables dont l'incidence est de moins de 1 %

**Troubles cardiaques** : tachycardie (0,3 %); bradycardie\* (0,1 %), extrasystoles (0,1 %); bloc de branche gauche (0,1 %); symptômes angineux (0,1 %); arythmie\* (0,1 %)

**Troubles oculaires** : vision trouble (0,1 %); sensation de pression dans les yeux (0,1 %)

**Troubles du système immunitaire** : urticaire (0,8 %); symptômes respiratoires (0,3 %): angio-œdème et enflure des lèvres (0,1 %); œdème de Quincke (0,1 %)

**Troubles du système nerveux** : dysgueusie (0,4 %); agitation/anxiété (0,3 %); mal de tête (0,3 %); paresthésie (0,2 %) : bras ou visage; hypoesthésie (0,1 %); étourdissements (0,1 %); vertige (0,1 %); dystonie végétative (0,1 %)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : symptômes respiratoires (0,3 %) : éternuements, toux, bronchospasme\*; mal de gorge (0,1 %)

**Troubles vasculaires** : hypotension\* (0,4 %); collapsus/évanouissement (0,3 %); hypertension (0,1 %)

**Autres réactions** : œdème/douleur du genou (0,1 %); douleur de l'épaule (0,1 %); pression veineuse (0,1 %); engourdissement (0,1 %); frissons (0,1 %); tension de la région poplitée (0,1 %); septicémie (0,1 %).

### 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les remarques suivantes s'appliquent aux effets indésirables signalés depuis la commercialisation ci-dessous.

a Association possible avec une réaction au point d'injection

b En association avec l'administration intravasculaire seulement

\* Des cas menaçant le pronostic vital et/ou mortels ont été signalés.

† Troubles endocriniens – Des tests de la fonction thyroïdienne témoignant d'une hypothyroïdie ou un freinage transitoire de la sécrétion thyroïdienne ont dans de rares cas été signalés après l'administration d'un produit de contraste iodé à des adultes et des enfants, dont des nourrissons. Certains patients ont reçu un traitement contre l'hypothyroïdie.

<b>Troubles cardiaques</b>	arrêt cardiaque* troubles du rythme ou de la fonction cardiaque, douleur/gêne thoracique, cyanose*, insuffisance cardiaque*, ischémie myocardique*/infarctus du myocarde*, palpitations
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	troubles de l'ouïe, perturbations de l'ouïe
<b>Troubles endocriniens<sup>†</sup></b>	trouble thyroïdien, crise thyrotoxisque
<b>Troubles oculaires</b>	conjonctivite, vision trouble/perturbations de la vue, larmoiement, photophobie, troubles de la vue
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	douleur abdominale, dysphagie, œdème des glandes salivaires, irritation de la gorge
<b>Troubles généraux et du point d'administration</b>	frissons, œdème <sup>a</sup> , inflammation et lésions des tissus mous en cas d'extravasation <sup>a</sup> , malaise, pâleur, sensation de chaleur <sup>a</sup>
<b>Troubles du système immunitaire</b>	réactions anaphylactiques*, réactions anaphylactoïdes*/hypersensibilité*, choc anaphylactoïde*
<b>Investigations</b>	augmentation de la température corporelle
<b>Troubles de l'appareil locomoteur, du tissu conjonctif et des os</b>	hypertonie, syndrome des loges en cas d'extravasation <sup>b</sup>
<b>Troubles du système nerveux</b>	amnésie, ischémie cérébrale/infarctus cérébral*, coma*, convulsions, hypoesthésie, parésie/paralysie, somnolence, troubles de l'élocution, perturbations de l'élocution, accident vasculaire cérébral*, cécité corticale passagère <sup>b</sup> , tremblements, œdème cérébral* <sup>b</sup> , réactions vasovagales, agitation, état confusionnel
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	insuffisance rénale <sup>b</sup> , altération de la fonction rénale
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	Asthme*, dyspnée*, voix rauque, œdème du larynx*/du pharynx*/de la langue/du visage, spasme laryngé/pharyngé, œdème des muqueuses, œdème pulmonaire*, insuffisance respiratoire*, arrêt respiratoire*, détresse respiratoire, rhinite, perturbations passagères de la fréquence respiratoire, aspiration*

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés**

réactions cutanées graves : érythrodermie bulleuse avec épidermolyse/syndrome de Lyell\*, syndrome de Stevens-Johnson\*, réactions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux, pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), érythème, hyperhidrose, prurit, rash

**Troubles vasculaires**

perturbations de la tension artérielle, choc\*, événements thromboemboliques<sup>b</sup>, thrombophlébite, vascularite (grave), vasodilatation, vasospasme<sup>b</sup>, thrombose veineuse

La plupart des effets qui surviennent après une myélographie ou l'administration d'ULTRAVIST dans une cavité corporelle se manifestent quelques heures après l'administration.

ULTRAVIST ne doit pas être injecté par voie intrathécale ni utilisé pour la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (voir [1 INDICATIONS](#)).

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés après l'administration d'ULTRAVIST par voie intrathécale.

**Troubles du système nerveux : méningite chimique et méningisme**

Compte tenu de l'expérience acquise avec d'autres produits de contraste non ioniques, les effets indésirables ci-dessous peuvent survenir si ULTRAVIST est administré par voie intrathécale :

<b>Troubles généraux et du point d'administration</b>	mal de dos, douleur au point d'injection, miction difficile, douleur dans les extrémités
<b>Troubles du système nerveux</b>	méningite à liquide clair, modifications de l'EEG, névralgie, paraplégie
<b>Troubles psychiatriques</b>	psychose

En plus des effets indésirables ci-dessus, les suivants ont été signalés chez des sujets qui avaient reçu ULTRAVIST pour une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique.

**Système endocrinien** : hausse du taux d'enzymes pancréatiques, pancréatite

**9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES****9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

- Les interleukines sont associées à une augmentation de la prévalence des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes différées après l'administration d'un produit de contraste iodé (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Chez les patients dont la filtration glomérulaire estimée est de moins de 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, le traitement par un biguanide (metformine) doit être interrompu 48 heures avant l'injection non urgente d'un produit de contraste ou au moment de l'injection du produit de contraste et n'être repris que 48 heures après l'injection du produit de contraste et qu'une fois que la fonction rénale est suffisante et stable voir ([9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

- Le diagnostic et le traitement des troubles thyroïdiens au moyen de radio-isotopes thyrotropiques peuvent être entravés pendant une période de jusqu'à plusieurs semaines après l'administration d'ULTRAVIST (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Les résultats des tests de captation de l'iode lié aux protéines et de l'iode radioactif ne témoignent pas fidèlement de la fonction thyroïdienne pendant au moins 16 jours après l'administration d'un produit de contraste iodé (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).
- Au cours d'épreuves *in vitro*, l'effet de l'iopromide sur les facteurs de coagulation a augmenté avec la dose administrée (voir [9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les interleukines sont associées à une augmentation de la prévalence des réactions d'hypersensibilité/anaphylactoïdes différées après l'administration d'un produit de contraste iodé. Ces réactions comprennent symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, nausées, vomissements, prurit, rash, diarrhée, hypotension, œdème, oligurie et douleurs articulaires.

Biguanides (metformine) : Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale aiguë ou une néphropathie chronique grave, l'élimination des biguanides peut être réduite, ce qui entraîne une accumulation et une acidose lactique. Comme l'administration d'ULTRAVIST peut causer une altération de la fonction rénale ou aggraver l'altération de la fonction rénale, le risque d'acidose lactique peut être accru chez les patients traités par la metformine, surtout ceux dont la fonction rénale est altérée. Par mesure de précaution, chez les patients dont la filtration glomérulaire estimée est de moins de 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, le traitement par le biguanide doit être interrompu 48 heures avant l'injection non urgente d'un produit de contraste ou au moment de l'injection du produit de contraste et n'être repris que 48 heures après l'injection du produit de contraste et qu'une fois que la fonction rénale est suffisante et stable (augmentation de moins de 25 % du taux de créatinine par rapport à la valeur initiale) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#)).

Radio-isotopes : Le diagnostic et le traitement des troubles thyroïdiens au moyen de radio-isotopes thyrotropiques peuvent être entravés pendant une période de jusqu'à plusieurs semaines après l'administration d'ULTRAVIST en raison de la réduction de la captation des radio-isotopes.

#### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

#### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

#### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Tests de la fonction thyroïdienne : Les résultats des tests de captation de l'iode lié aux protéines et de l'iode radioactif, qui dépendent de l'estimation de la quantité d'iode, ne témoignent pas fidèlement de la fonction thyroïdienne pendant au moins 16 jours après l'administration d'un produit de contraste iodé. Les résultats des tests de la fonction thyroïdienne qui ne dépendent pas de l'estimation de la quantité d'iode, par exemple la fixation de la T<sub>3</sub> sur résine et le dosage de la thyroxine (T<sub>4</sub>) totale et libre, ne sont toutefois pas modifiés.

Tests de laboratoire sur les paramètres de la coagulation, la fibrinolyse et le système du complément : Au cours d'épreuves *in vitro*, l'effet de l'iopromide sur les facteurs de coagulation a augmenté avec la dose administrée. La coagulation, la fibrinolyse et l'activation du complément ont été évaluées avec du plasma humain normal citraté au moyen des tests suivants : temps de thrombine,

temps de thrombine-coagulase, temps de Quick, temps de thromboplastine partielle, plasminogène, thrombine, alpha-2 antiplasmine et activité du facteur XIIa. L'inhibition de la thrombine a été presque totale. Il n'y a pas de données sur la réversibilité. Le temps de thrombine a augmenté, passant d'environ 20 secondes à une concentration d'iopromide de 10 mg d'I/mL à jusqu'à 100 secondes à une concentration d'iopromide de 70 mg d'I/mL.

Le temps de thromboplastine partielle est passé d'environ 50 secondes à une concentration d'iopromide de 10 mg d'I/mL à jusqu'à environ 100 secondes à une concentration d'iopromide de 70 mg d'I/mL. Il y a eu une augmentation semblable du temps de thrombine-coagulase. Les effets sur le temps de Quick ont été moins marqués, le temps de coagulation étant passé de 13,5 à 23 secondes à la plus forte concentration d'iopromide (70 mg d'I/mL). La concentration des produits de dégradation du facteur Hageman a baissé d'environ 20 % entre des concentrations d'iopromide de 10 à 70 mg d'I/mL. Le plasminogène a été relativement stable. Il n'y a pas eu de signe d'activation de la fibrinolyse. La voie alterne du complément a été activée. La conversion du facteur B a augmenté de façon proportionnelle à la dose. La durée de ces effets n'a pas été étudiée.

Les études *in vitro* sur du sang humain ont montré que l'iopromide avait un léger effet sur la coagulation et la fibrinolyse. On n'a pas observé de formation de facteur XIIa. La voie alterne du complément peut aussi être activée.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

ULTRAVIST est un produit de contraste radiologique iodé, non ionique et hydrosoluble qui est offert en deux solutions stables et prêtes à l'emploi de concentrations différentes (soit 300 mg d'I/mL et 370 mg d'I/mL). Injecté par voie intravasculaire, l'iopromide produit une opacification radiologique du système vasculaire et du compartiment extracellulaire sur son trajet d'écoulement, ce qui permet l'évaluation diagnostique des membres et des viscères jusqu'à ce que la dilution soit importante.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Après injection d'iopromide par voie intraveineuse, l'opacification du parenchyme rénal débute en moins d'une minute. L'élimination du produit de contraste devient apparente en 1 à 3 minutes, et le contraste est optimal dans les calices et le système collecteur après 5 à 15 minutes. En présence d'une néphropathie, surtout quand la capacité d'élimination est réduite, le taux d'élimination est imprévisible et l'opacification peut être retardée de plusieurs heures après l'injection.

L'iopromide n'a eu que des effets minimes sur la coagulation, la fibrinolyse, l'activation du complément et la morphologie érythrocytaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Généralités](#)).

Des essais cliniques à double insu ont montré que l'efficacité diagnostique d'ULTRAVIST était comparable à celle d'autres produits de contraste radiologique ioniques et non ioniques dans les examens suivants : urographie intraveineuse (par rapport à l'iopamidol, à l'ioxitalamate et à l'ioxaglate), artériographie rénale (par rapport à l'amidotrizoate), artériographie cérébrale (par rapport à l'iopamidol), artériographie des membres inférieurs (par rapport à l'ioxaglate), phlébographie du bassin et des membres inférieurs (par rapport à l'ioglicinate), coronarographie et ventriculographie (par rapport à l'iohexol, au diatrizoate et à l'amidotrizoate) et tomographie (par rapport à l'ioglicinate). Au cours de ces études, ULTRAVIST a eu des propriétés comparables à celles des autres produits de contraste non ioniques en ce qui a trait à la tolérance neuroangiographique et cardiovasculaire, et a été supérieur aux produits de contraste ioniques, surtout parce qu'il a provoqué moins de douleur et de sensation de chaleur après l'injection.

### 10.3 Pharmacocinétique

#### Absorption et distribution

La pharmacocinétique de l'iopromide est comparable à celle des autres produits de contraste ioniques et non ioniques. La concentration plasmatique maximale d'iopromide est atteinte immédiatement après l'injection intravasculaire et le produit diffuse ensuite rapidement dans le compartiment extracellulaire. L'iopromide a peu d'affinité de liaison aux protéines sériques et plasmatiques.

#### Métabolisme

On n'a pas observé de signe de métabolisme, de désiodation ou de biotransformation chez le rat ni chez l'humain.

#### Élimination

L'iopromide est éliminé sous forme inchangée par les reins, surtout par filtration glomérulaire. Environ 90 % de la dose est éliminée sous forme inchangée par les reins au cours des 24 heures suivant l'injection et les concentrations urinaires maximales sont atteintes en moins d'une heure. Chez des volontaires sains, la demi-vie d'élimination est d'environ deux heures. Aux doses évaluées, la clairance totale moyenne de l'iopromide est de  $106 \pm 12$  mL/min et semblable à la clairance rénale, qui est de  $102 \pm 15$  mL/min. L'iopromide est donc presque entièrement éliminé par voie rénale. Seulement environ 2 % de la dose administrée est éliminée dans les fèces (en trois jours).

### 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ULTRAVIST doit être rangé entre 15 et 30 °C et ne doit pas être exposé à la lumière.

La solution ULTRAVIST doit être examinée et n'être utilisée que :

- si elle est limpide et n'a pas changé de couleur (elle est normalement incolore ou jaune pâle)
- si elle ne contient pas de particules (y compris des cristaux)
- si le flacon semble intact.

Comme ULTRAVIST est une solution très concentrée, une cristallisation (aspect laiteux ou trouble et/ou sédiment au fond du flacon ou cristaux en suspension) peut se produire, quoique rarement.

Jeter toute portion restante.

### 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il faut prélever une seule dose d'un flacon contenant un produit de contraste, sauf si on utilise un flacon grand format d'ULTRAVIST pour pharmacie.

#### Directives de retrait de doses multiples des flacons grand format pour pharmacie

Le retrait du contenu d'un flacon grand format d'ULTRAVIST pour pharmacie doit être fait sur une surface de travail convenable et en respectant les règles de l'asepsie. Le bouchon du flacon ne doit être perforé qu'une seule fois au moyen d'un dispositif de transfert convenable.

Une fois le bouchon perforé, il faut retirer le contenu du flacon sans tarder.

Pour de plus amples renseignements, voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.4 Administration](#).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

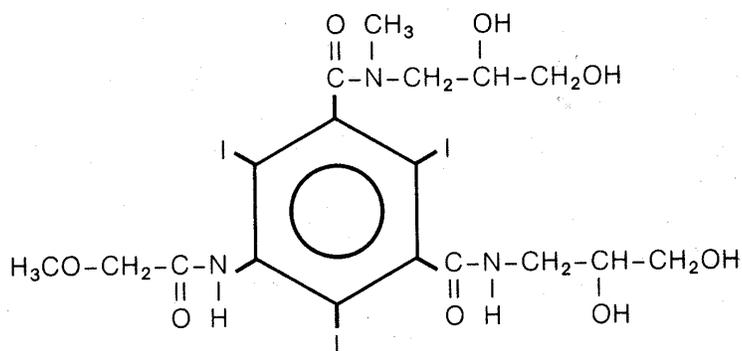
Dénomination commune iopromide

Nom chimique acide [(2,3-dihydroxy-*N*-méthylpropyl)-(2,3-dihydroxypropyl)]-diamide-(5-méthoxyacétylamino)-2,4,6-triiodoisophthalique

Formule moléculaire  $C_{18}H_{24}I_3N_3O_8$

Poids moléculaire 791,12 g/mol

Formule développée



Ingrédients non  
médicinaux

acide chlorhydrique, calcium édétate disodique et trométhamine. Ne contient pas d'agent de conservation. Le pH est ajusté entre 6,5 et 8,0 au moyen d'acide chlorhydrique.

## Propriétés physicochimiques

	ULTRAVIST 300	ULTRAVIST 370
Teneur en iode (mg/mL)	300	370
Teneur en iopromide (mg/mL)	623,0	769,0
Viscosité (mPa•s ou cp)		
à 20 °C	8,7	20,1
à 37 °C	4,6	9,5
Pression osmotique à 37 °C		
(MPa)	1,59	2,02
(atm)	15,7	19,9
Osmolalité à 37 °C		
(osm/kg H <sub>2</sub> O)	0,61	0,77
Poids spécifique à 37 °C	1,33	1,409

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

*Toxicité aiguë* : Chez le rat, l'iopromide (dose unique administrée par voie intracisternale) a été moins bien toléré que le métrizamide. La DL<sub>50</sub> de l'iopromide a été de 222 mg d'I/kg, par rapport à 325 mg d'I/kg pour le métrizamide ( $p \leq 0,05$ ). Les effets toxiques survenus comprennent les diverses perturbations motrices observées chez tous les animaux et qui, chez les survivants, ont disparu en 48 heures.

Au cours de deux études sur des rats, la DL<sub>50</sub> de l'iopromide a été de 14,5 g d'I/kg et de plus de 14,8 g d'I/kg après l'injection d'une dose unique par voie intraveineuse. Chez des rats à peine sevrés, la DL<sub>50</sub> de l'iopromide a été de 15,5 g d'I/kg après l'injection d'une dose unique par voie intraveineuse. Les signes de toxicité observés comprennent apathie, décubitus ventral, démarche spasmodique, poils ébouriffés et nécrose/décoloration au point d'injection. Chez les rats ayant survécu, il n'y avait plus de symptômes neurologiques après 48 heures. Chez les rats morts, on a observé pâleur des reins, œdème pulmonaire et hydrothorax.

Chez la souris, la DL<sub>50</sub> de l'iopromide administré par voie intraveineuse a été supérieure à 18,5 g d'I/kg. Les signes de toxicité ont été semblables à ceux observés chez le rat. On a en outre observé une pâleur du foie chez les souris mortes.

Chez le rat, la DL<sub>50</sub> après une injection unique dans la carotide droite équivalait à environ 50 % de la DL<sub>50</sub> de l'iopromide administré par voie intraveineuse. L'injection d'une dose de 10,0 g d'I/kg a provoqué des crises d'épilepsie chez tous les animaux.

Chez le lapin, des injections d'iopromide, de métrizamide et d'iopamidol (3,5 g d'l/animal) dans l'artère vertébrale ont été également tolérées, et il y a eu peu de signes de spasmes artériels (intracrâniens) avec les trois produits.

Chez le beagle, la DL<sub>50</sub> de l'iopromide administré par voie intraveineuse a été supérieure à 10 g d'l/kg. Les effets toxiques observés comprennent apathie, diurèse, présence de sang dans les selles, érythème cutané, vésicules auriculaires et enflure des babines et des paupières. Cependant, aucun chien n'est mort et aucune anomalie n'a été observée à l'autopsie.

**Toxicité subaiguë** : L'iopromide a été administré à des rats et à des beagles des deux sexes pendant quatre à cinq semaines. Aucun animal n'est mort et aucun effet indésirable grave n'est survenu. Une vacuolisation légère ou modérée des hépatocytes chez le rat et des cellules épithéliales tubulaires proximales chez le chien a été observée après l'injection de 3,7 g d'l/kg d'iopromide.

**Tolérance locale** : Chez le lapin, des études sur la tolérance locale d'une dose unique administrée par voie intraveineuse ou intra-artérielle dans un vaisseau de l'oreille n'ont pas donné à penser qu'il y avait des modifications sans équivoque au point d'injection.

Après une seule injection intramusculaire, des lapins ont présenté des réactions locales légères et à peine plus marquées que celles observées après l'injection d'une solution de NaCl à 0,9 % (p/v).

**Cancérogénicité** : On n'a pas mené d'études à long terme chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène ou mutagène d'ULTRAVIST (iopromide).

**Génotoxicité** : Chez la souris, l'évaluation de l'iopromide par le test du micronoyau et le test de létalité dominante n'a révélé aucun effet mutagène. Aucun signe de pouvoir mutagène n'a été mis en évidence par le test d'Ames sur *Salmonella typhimurium*. De la même façon, le test sur lymphocytes humains n'a pas indiqué que l'iopromide avait un pouvoir clastogène.

### **Toxicologie reproductive et développementale**

Au cours d'une étude comportant l'administration intraveineuse de doses de 0,37, 1,11 ou 3,7 g d'l/kg/jour à des rates gravides du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de la gestation, il y a eu des réactions indésirables locales à partir de la dose de 1,11 g d'l/kg/jour et une légère réduction de la prise de poids à la dose de 3,7 g d'l/kg/jour. L'examen des fœtus a révélé que les légères anomalies du squelette étaient plus fréquentes à toutes les doses et qu'il y avait une 14<sup>e</sup> paire de côtes chez les petits des rates qui avaient reçu la plus forte dose.

Une étude semblable chez des lapines n'a pas été jugée valide en raison du taux trop élevé d'amines libres dans le produit étudié. On a entre autres observé des convulsions et une hausse de la mortalité chez les lapines et, chez les fœtus, de légers retards du développement, une hausse de la mortalité embryonnaire et une augmentation de la fréquence des côtes surnuméraires (13<sup>e</sup> paire) et de l'incidence des anomalies de la posture des membres.

Des lapines ont reçu des doses de 0,37, 1,11 ou 3,7 g d'l/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. Les effets observés chez les fœtus comprennent une augmentation de la fréquence des malformations externes mineures, un retard plus fréquent de l'ossification des sternèbres à partir de la dose de 1,11 g d'l/kg/jour, de même qu'une réduction du poids fœtal moyen et une augmentation de la fréquence des anomalies ou variations viscérales mineures à la dose la plus élevée. La mortalité des lapines a été plus élevée à la dose de 3,7 g d'l/kg/jour.

Chez des lapines qui avaient reçu des doses de 0,4, 1,2 ou 3,6 g d'l/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation, il n'y a pas eu de changement de l'état général de santé, du taux de mortalité ou de la fréquence des avortements. Aucun effet n'a été observé sur le nombre, la taille, le poids et le sexe des fœtus, ni sur les pertes pré et post-nidation et l'incidence des anomalies fœtales. Les dosages de la gamma-glutamyl

transférase dans les urines de 24 heures, de l'azote uréique et de la créatininémie n'ont pas fait ressortir d'effets liés au composé. Par ailleurs, il n'y a pas eu de modification du poids absolu ou relatif des reins ni de l'histologie rénale.

## **Pharmacodynamie**

### **Paramètres hémodynamiques**

Dans des cœurs de lapins isolés, la perfusion d'iopromide (ULTRAVIST 370 : 1 480 mg d'I) a initialement produit une vasodilatation accompagnée d'une augmentation du débit coronarien et d'un effet inotrope positif; une fibrillation ventriculaire a par la suite compliqué ces observations.

Chez des rats anesthésiés, l'administration intraveineuse d'une dose unique d'iopromide (1 110 mg d'I/kg) a produit, au cours des deux à trois minutes suivant l'injection, une augmentation de la tension artérielle moyenne, de la vitesse maximale de croissance de la pression intraventriculaire gauche (dp/dt), du débit cardiaque, de la pression télédiastolique et de la consommation d'oxygène du myocarde. Il y a eu une baisse passagère de la fréquence cardiaque immédiatement après l'injection et la résistance vasculaire a été considérablement réduite. Des extrasystoles sont survenues au cours des 56 secondes suivant l'injection.

L'administration intraveineuse d'une dose unique d'iopromide (1 110 mg d'I/kg) à des chats anesthésiés a produit les effets cardiovasculaires suivants : augmentation de la tension artérielle, de la pression télédiastolique, de la pression veineuse centrale, de la pression artérielle pulmonaire, du débit cardiaque et de la contractilité; réduction de la résistance périphérique et baisse passagère de la fréquence cardiaque.

Chez le chien, l'injection d'iopromide (3 g d'I) dans les artères coronaires après un cathétérisme cardiaque a produit un effet inotrope positif et une légère diminution du débit du sinus coronaire.

### **Fonction respiratoire**

Chez le cobaye, les épreuves des fonctions respiratoire et cardiovasculaire effectuées après l'administration intraveineuse d'iopromide (1 à 2 g d'I/kg) ont révélé une négativité accrue de la pression intrapleurale expiratoire, une hausse de la fréquence respiratoire, une baisse de la tension artérielle, une diminution de la compliance pulmonaire et une augmentation de la résistance des voies respiratoires.

#### Tolérance artérielle

Chez le rat, la DE<sub>50</sub> d'iopromide pour l'apparition d'une douleur au niveau de l'artère fémorale a été supérieure à 3 g d'I/kg. Les rats n'ont présenté que de légères anomalies comportementales après l'administration de doses de jusqu'à 3 g d'I/kg dans l'artère carotide. L'administration dans l'artère fémorale de doses de jusqu'à 4 g d'I/kg a causé peu de douleur. Des concentrations d'iopromide supérieures à 320 mg d'I/mL ont causé moins de douleur que l'iohexol ou l'iopamidol au niveau de l'artère fémorale.

### **Système nerveux central**

Chez le rat, l'administration intracérébrale d'iopromide a révélé que les DE<sub>50</sub> et DL<sub>50</sub> étaient respectivement de 86 mg et 588 mg d'I/kg; pour l'administration intracisternale, les DE<sub>50</sub> et DL<sub>50</sub> ont été respectivement de 53 et 222 mg d'I/kg.

L'injection d'iopromide dans l'artère carotide commune du rat a montré que la DE<sub>50</sub> était de 2,3 g d'I/kg. L'iopromide a été mieux toléré que l'iopamidol et le méglumine ioglicinate.

Chez le lapin, l'angiographie vertébrale a été associée à une bradycardie plus marquée après l'administration d'iopromide (3,5 g d'I/animal) qu'après celle de doses équivalentes d'iopamidol ou de métrizamide.

### **Fonction rénale**

Chez le chien, l'administration intraveineuse d'une dose unique d'iopromide de 300 à 600 mg d'I/kg a permis une visualisation bonne ou modérée du parenchyme rénal. Les concentrations plasmatiques d'iode après l'administration intraveineuse de 300 mg d'I/kg étaient de 2,6 à 3,0 mg d'I/mL et, 20 minutes après l'injection, de 0,8 à 0,9 mg d'I/mL. L'administration intraveineuse de 600 mg d'I/kg a produit des concentrations plasmatiques d'iode de 5,2 à 6,2 mg d'I/mL et, 20 minutes après l'injection, de 1,5 à 2,0 mg d'I/mL. On a également observé une baisse de l'hématocrite.

Après une artériographie rénale chez des rats, l'albuminurie était supérieure chez les animaux qui avaient reçu de l'iopromide (400 mg d'I/kg) que chez les témoins. Il n'y avait toutefois pas de différence statistiquement significative de ce point de vue entre l'iopromide, l'iohexol et l'iopamidol.

Chez le lapin, le risque de lésions rénales associé à l'administration d'iopromide a été déterminé après l'injection intraveineuse de doses uniques d'iopromide de 1 à 10,5 g d'I/kg. On a observé une augmentation de la protéinurie, de la GGT, de l'azote uréique sérique et de la créatininémie, de même que des changements de l'AST, de l'ALT et des phosphatases alcalines. Des altérations rénales (nécrose tubulaire, pâleur, tubules dilatés) et une augmentation du poids des reins ont également été observées. Chez le lapin blanc, une dose unique d'iopromide (5 g d'I/kg) administrée par voie intraveineuse a eu un effet plus marqué que l'iopamidol sur la créatininémie, l'azote uréique sérique, la protéinurie et le débit urinaire, et a augmenté la fréquence des observations histologiques.

On n'a pas observé d'anomalies de la fonction rénale chez des singes rhésus ayant reçu par injection intraveineuse une dose unique d'iopromide (5 g d'I/kg).

### **Autres**

Des études *in vitro* et *in vivo* sur l'iopromide ont démontré que, par rapport à l'iosimide, au métrizamide et à l'io-glucinate, l'iopromide se liait très faiblement aux protéines plasmatiques (0,9 %) et ne modifiait que légèrement la morphologie érythrocytaire. Ces études ont également révélé que l'inhibition du lysozyme ( $DI_{50} = 142$  mg d'I/mL), l'inhibition de l'hémolyse ( $DI_{50} = 15,2$  mg d'I/mL) et l'activation du complément ( $DE_{50} = 176$  mg d'I/mL) étaient faibles et semblables à celles observées avec d'autres produits de contraste non ioniques.

Au cours d'un essai sur la libération d'histamine par des mastocytes de rats, la contamination du produit étudié (150 mg d'I/mL) a provoqué une libération extrême d'histamine (82 %); cet effet n'a pu être reproduit. Au cours d'une autre étude, la libération d'histamine par des mastocytes de rats a été beaucoup plus faible (7 %) et a soutenu la comparaison au métrizamide et à l'iopamidol.

### **Pharmacocinétique**

Après l'injection intraveineuse d'une dose unique de 1 ou 10 g d'I/kg de  $^{125}I$ -iopromide chez des rats, respectivement 56 % et 26 % de la dose ont été éliminés dans l'urine en 30 minutes. Sept jours après l'injection, le taux d'élimination urinaire était de 90 % et le taux d'élimination fécale, de 10 %. Le rapport isomérique de l'iopromide était le même qu'avant l'injection et aucun métabolite n'a été retrouvé dans l'urine ou la bile. Une accumulation d'iode dans la thyroïde a été observée chez le rat après l'administration d'iopromide radiomarqué.

Au cours d'une autre expérience, la thyroïde a éliminé le  $^3H$ -iopromide de la même façon que d'autres organes, ce qui indique que l'accumulation d'iode dans la thyroïde n'était pas imputable à une

accumulation d'iopromide. La demi-vie plasmatique chez le rat conscient a été courte, soit d'environ 15 minutes.

Chez le chien, la demi-vie plasmatique a été de 45 minutes et la clairance plasmatique totale, d'environ 3 mL/min/kg, ce qui indique que le produit est principalement éliminé par filtration glomérulaire. Le volume de distribution apparent de l'iopromide a correspondu au compartiment extracellulaire. Aucun métabolite n'a été retrouvé, et le rapport entre les stéréo-isomères du médicament n'a pas été modifié dans l'urine.

Chez le rat, le <sup>125</sup>I-iopromide n'a pas semblé traverser la barrière placentaire de manière appréciable, mais chez des fœtus de lapin, le taux de radioactivité a été de 5 à 10 % du taux retrouvé dans le plasma maternel.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### ULTRAVIST®, ULTRAVIST® 300, ULTRAVIST® 370

Iopromide injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **ULTRAVIST** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ULTRAVIST** sont disponibles

#### Pourquoi utilise-t-on **ULTRAVIST**?

- **ULTRAVIST** est un produit de contraste qui peut être utilisé pour réaliser une radiographie des veines, des artères, de l'appareil urinaire, des reins, du cerveau, de la colonne vertébrale, du cœur, des articulations et des cavités corporelles.
- **ULTRAVIST** peut aussi être utilisé avant ou pendant un examen de la tête ou du corps effectué par tomodensitométrie (TDM), technique qui utilise des rayons X.
- **ULTRAVIST** est un produit à usage diagnostique seulement. Il est utilisé pour faciliter la reconnaissance des maladies, et non pour les traiter.
- Votre professionnel de la santé vous dira quelle partie de votre corps sera examinée.

#### Comment **ULTRAVIST** agit-il?

**ULTRAVIST** est un produit de contraste qui contient de l'iode. Les rayons X étant absorbés par l'iode, les parties de votre corps où **ULTRAVIST** est injecté sont visibles pendant la radiographie ou la tomodensitométrie. Votre professionnel de la santé peut ainsi détecter tout problème ou toute anomalie.

#### Quels sont les ingrédients d'**ULTRAVIST**?

Ingrédient médicinal : iopromide

Ingrédients non médicinaux : acide chlorhydrique, calcium édétate disodique (EDTA) et trométhamine

#### **ULTRAVIST** se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

**ULTRAVIST** est une solution injectable présentée en deux concentrations.

**ULTRAVIST 300** : 62 % p/v, 300 mg d'I/mL

**ULTRAVIST 370** : 77 % p/v, 370 mg d'I/mL

N'utilisez pas **ULTRAVIST** dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensibles) à l'iopromide ou à un des ingrédients non médicinaux d'**ULTRAVIST** ou des composants du contenant (voir **Quels sont les ingrédients d'**ULTRAVIST**?**)
- Vous devez subir un examen d'imagerie ou recevoir un traitement de la moelle épinière, des ventricules du cerveau ou du liquide de la moelle épinière et du cerveau (liquide céphalo-rachidien)
- Votre glande thyroïde est hyperactive (hyperthyroïdie)
- Le patient est un nourrisson ou jeune enfant en état de jeûne, dont l'apport hydrique a été restreint ou qui ont récemment reçu un laxatif.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ULTRAVIST, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- Vous avez déjà fait une réaction à un produit de contraste ou êtes allergique à l'iode
- Vous présentez des allergies (p. ex. allergie aux fruits de mer, rhume des foins, urticaire) ou un asthme
- Vous souffrez de problèmes des reins ou du foie
- Vous prenez des médicaments qui perturbent votre fonction rénale
- Vous avez subi une greffe du rein
- Vous êtes très déshydraté
- Vous souffrez de diabète
- Vous avez une maladie du cœur ou des problèmes de circulation
- Vous présentez une affection vasculaire caractérisée par la formation de caillots dans certains petits vaisseaux sanguins des mains ou des pieds (maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante)
- Votre pression sanguine est élevée
- Vous présentez une tumeur des glandes surrénales (phéochromocytome)
- Vous avez des antécédents de problèmes de la thyroïde
- Vous présentez des problèmes du cerveau, dont des problèmes de la circulation sanguine ou une augmentation de la pression intracrânienne
- Vous avez des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres problèmes du système nerveux
- Vous souffrez de myélome multiple (cancer des cellules sanguines)
- Vous présentez un trouble causé par la surproduction de certaines protéines (paraprotéïnémie)
- Vous souffrez d'homocystinurie, trouble génétique causant une accumulation d'homocystéine dans l'organisme
- Vous souffrez de drépanocytose (manque de globules rouges sains capables de transporter l'oxygène dans l'organisme)
- Vous souffrez d'un trouble respiratoire appelé maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)
- Vous souffrez de myasthénie grave, maladie qui cause une faiblesse musculaire progressive
- Vous êtes enceinte; ULTRAVIST ne doit être utilisé chez une femme enceinte que si les avantages pour la mère l'emportent sur les risques pour le bébé
- Vous allaitez; vous ne devez pas allaiter pendant 48 heures après avoir reçu ULTRAVIST
- Vous devez subir un examen d'imagerie de la vésicule biliaire.

## **Autres mises en garde**

### **Problèmes thyroïdiens**

Les produits de contraste contenant de l'iode, tels qu'ULTRAVIST, peuvent causer des problèmes thyroïdiens chez certains patients, tant chez les adultes que chez les enfants, ce qui peut entraîner :

- une hypothyroïdie (pas assez d'hormones thyroïdiennes dans le sang)  
ou
- une hyperthyroïdie (trop d'hormones thyroïdiennes dans le sang).

### **Problèmes thyroïdiens chez les nourrissons**

Les produits de contraste contenant de l'iode peuvent entraîner une hypothyroïdie chez les nourrissons, surtout ceux nés avant terme. L'hypothyroïdie :

- peut persister pendant quelques semaines ou un mois après le traitement
- peut nuire à la croissance et au développement
- peut nuire au développement mental
- peut devoir être traitée
- peut causer des symptômes tels que :
  - fatigue, essoufflement, fréquence cardiaque basse
  - perte d'appétit, sensation de froid, prise de poids
  - raideur musculaire.

Informez votre professionnel de la santé si ces symptômes surviennent chez votre nourrisson.

Votre professionnel de la santé pourrait demander que votre nourrisson subisse des analyses de sang après le traitement pour la vérification des taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang.

Si votre nourrisson ou votre jeune enfant est en état de jeûne, a un apport hydrique restreint ou a récemment reçu un laxatif, dites-le à votre professionnel de la santé, car une déshydratation pourrait s'ensuivre. Chez un nourrisson ou un jeune enfant qui est déshydraté, ULTRAVIST peut accroître le risque de lésion rénale.

**Analyses sanguines :** Avant de recevoir ULTRAVIST, vous subirez des analyses sanguines pour la vérification de votre fonction rénale.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ULTRAVIST :**

- bêta-bloquants (des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou d'autres troubles cardiaques)
- biguanides (tels que la metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète)
- interleukines, médicaments pour le traitement de troubles inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde
- substances radioactives utilisées pour l'imagerie de la glande thyroïde

L'utilisation d'ULTRAVIST peut modifier les résultats de certains tests médicaux (p. ex. tests de la fonction thyroïdienne, tests sanguins de coagulation ou de dissolution des caillots sanguins ou tests sur certaines protéines qui jouent un rôle dans l'immunité et l'inflammation). Si vous devez subir l'un de ces tests, dites-le à votre professionnel de la santé.

#### **Comment ULTRAVIST s'administre-t-il?**

- ULTRAVIST vous sera administré à l'hôpital ou à la clinique par un professionnel de la santé qui a de l'expérience dans l'utilisation des produits de contraste. Il sera injecté directement dans une veine, une articulation ou une cavité corporelle.
- On pourrait vous administrer un lavement ou un laxatif la veille de la radiographie ou de la TDM. Suivez les directives de votre professionnel de la santé. En cas de doute, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

#### **Dose habituelle**

- Votre professionnel de la santé déterminera la dose d'ULTRAVIST qui vous convient en fonction de votre âge, de votre poids et du type d'examen effectué.

#### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'ULTRAVIST, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ULTRAVIST?**

Lorsque vous recevez ULTRAVIST, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, informez-en votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent être les suivants :

- sensation de chaleur
- douleur
- mal de cœur (nausées), vomissements, diarrhée
- agitation/anxiété
- vertiges/étourdissements
- anomalie du goût
- mal de tête
- engourdissement
- mal de gorge
- troubles auditifs
- sensation d'inconfort en présence d'une lumière vive, sensation de pression sur les yeux
- enflure des glandes salivaires
- modification de la température corporelle, frissons, transpiration
- tension musculaire

- diminution de la sensibilité
- tremblements
- éruption cutanée, démangeaisons, rougeur

Les effets secondaires qui figurent dans le tableau ci-dessous peuvent survenir plusieurs heures ou plusieurs jours après l'administration d'ULTRAVIST. Si vous ressentez l'un d'entre eux après avoir quitté l'hôpital ou la clinique, rendez-vous sans tarder au service des urgences de l'hôpital le plus près.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>		
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
<b>PEU FRÉQUENT</b>		
Perte de connaissance		✓
Baisse ou hausse de la pression sanguine	✓	
<b>Réactions allergiques</b> : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure de la gorge, du visage, de la langue, des lèvres, difficulté à avaler, difficulté à respirer, toux, éternuements, rougeur des yeux, vision trouble/perturbation de la vue, larmolement		✓
Enflure ou douleur autour du genou	✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>		
<b>Caillot sanguin ou inflammation d'une veine</b> : <b>Jambe ou bras</b> : enflure, douleur, rougeur, sensation de chaleur <b>Poumon</b> : essoufflement, douleur thoracique aggravée par la respiration, étourdissements, crachement de sang, évanouissement		✓
<b>Crise cardiaque</b> : oppression, douleur, constriction ou sensation douloureuse dans la poitrine ou les bras qui peut irradier dans le cou, la mâchoire ou le dos, nausées, essoufflement, sueurs froides, sensation de tête légère ou étourdissement soudain		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Arrêt cardiaque		✓
Inflammation, rougeur ou enflure au point d'injection d'ULTRAVIST	✓	
Coloration bleue des lèvres		✓
Perte de mémoire		✓
Faiblesse musculaire, paralysie partielle, paralysie		✓
<b>Problèmes cardiaques</b> : battements de cœur rapides ou lents, palpitations, battements de cœur irréguliers	✓	
Crises d'épilepsie		✓
<b>Graves réactions cutanées</b> : syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, réaction médicamenteuse avec syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG] : rougeur, douleur, enflure, desquamation ou cloques de la peau (autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux), éruption cutanée rouge et squameuse accompagnée de petites ampoules remplies de pus, fièvre, problèmes du foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, selles claires, douleur abdominale, nausées, vomissements et perte d'appétit), enflure des ganglions lymphatiques, toux et essoufflement		✓
<b>Accident vasculaire cérébral</b> : mal de tête d'apparition soudaine et/ou faiblesse, difficulté à parler, vision trouble, somnolence, confusion		✓
<b>Problème de vision</b> : cécité passagère (de quelques heures à quelques jours)		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé	
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas
Problèmes respiratoires causés par l'aspiration de corps étrangers	✓	
<b>Syndrome des loges</b> : pression dans les muscles, douleur, durcissement, enflure et picotements		✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Conservation

ULTRAVIST sera conservé par votre professionnel de la santé.

#### Pour en savoir plus sur ULTRAVIST :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) et le site Web du fabricant (<http://www.bayer.ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-265-7382 ou à [canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com).

Le présent feuillet a été rédigé par :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Blvd East,  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
Canada

Dernière révision : 24 MARS 2022

© 2022, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

**Bayer**