

**ANNEXE I**  
**RESUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CLIAVIST 0,5 mmol Fe/ml, solution injectable en seringue pré-remplie.

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Fer.....0,5 mmol (ou 28 mg)  
Sous forme de ferucarbotran .....540 mg  
Pour 1 ml

0,9 ml de solution contient 486 mg de ferucarbotran

1,4 ml de solution contient 756 mg de ferucarbotran

Le ferucarbotran se compose de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer recouvertes de carboxydextran, dans un rapport voisin de 1 :1,1 (m/m).

Pour les excipients, voir 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable en seringue pré-remplie.

Liquide rouge brun.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1 Indications thérapeutiques :**

Cliavist est un produit de contraste destiné à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de lésions focalisées du foie, lorsque les résultats de l'examen sans produit de contraste ne sont pas fiables.

**4.2 Posologie et mode d'administration :**

*Généralités :*

Tous les produits de contraste sont susceptibles d'induire des nausées et des vomissements (cf. 4.8 effets indésirables). Le patient doit donc s'abstenir de toute alimentation au cours des deux heures précédant l'administration, afin d'éviter un risque de fausse route.

*Méthode d'administration :*

Cliavist se présente sous forme d'une solution aqueuse prête à l'emploi qui doit être administrée à l'aide du filtre de 5 µm inclus dans la boîte, en utilisant une aiguille de large calibre ou un cathéter à demeure (gauge recommandée : diamètre externe entre 0,9 et 1,2 millimètre) relié, si nécessaire, à une tubulure. Pour s'assurer du positionnement correct de l'aiguille, il est recommandé d'injecter du soluté physiologique stérile (NaCl 9 mg/ml, 0,9 %) avant l'administration de Cliavist. Après l'injection du produit de contraste, la tubulure et l'aiguille seront rincées à l'aide de soluté physiologique stérile (NaCl 9 mg/ml, 0,9 %). Cette procédure est facilitée par la mise en place d'un robinet à trois voies sur la tubulure.

Le capuchon protecteur de l'aiguille doit être retiré juste avant l'administration du produit.

Tout produit de contraste non utilisé lors d'un examen doit être éliminé, conformément à la réglementation en vigueur.

Il est recommandé de réaliser les examens d'imagerie dynamiques immédiatement après l'injection en bolus de Cliavist, en utilisant par exemple des séquences en écho de gradient (GRE) pondérées en T<sub>2</sub>\* ou en T<sub>1</sub>.

Les examens d'imagerie en phase tardive d'accumulation peuvent être réalisés entre 10 minutes et au moins 8 heures après l'injection, au moyen de technique de RM en T<sub>2</sub> ou pondérées en T<sub>2</sub>\*, comme par exemple la séquence conventionnelle d'écho de Spin (SE) en T<sub>2</sub> ou écho de spin rapide/écho de spin turbo (FSE/TSF).

Il est possible d'obtenir des données diagnostiques sur les vaisseaux intra-hépatiques par exemple en réalisant des séquences angiographiques MR en temps de vol (TOF) dans les 20 minutes suivant l'injection de Cliavist.

Les doses de Cliavist recommandées chez l'adulte sont les suivantes :

- Patients de moins de 60 kg : 0,9 ml de Cliavist (soit 0,45 mmol de fer).
- Patients de 60 kg et plus : 1,4 ml de Cliavist (soit 0,7 mmol de fer).

Sujet âgé, insuffisant hépatique ou rénal : il n'est pas nécessaire d'adapter la dose.

Usage répété : aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'usage répété de Cliavist.

Enfants et adolescents : aucune expérience clinique de Cliavist chez les sujets de moins de 18 ans n'est actuellement disponible. L'utilisation de ce produit n'est donc pas recommandée chez ces patients.

#### **4.3 Contre-indications :**

Hypersensibilité au ferucarbotran ou à l'un des excipients. Hypersensibilité au dextran. Les contre-indications liées à l'IRM s'appliquent également à Cliavist, particulièrement l'exclusion de matériel ferromagnétique (pacemaker, clip vasculaire).

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

Aucune expérience clinique de Cliavist chez les sujets de moins de 18 ans n'est disponible. L'utilisation de ce produit n'est donc pas recommandée chez ces patients.

Les examens diagnostiques faisant appel à des produits de contraste doivent être effectués sous la responsabilité d'un médecin possédant la formation nécessaire et les connaissances approfondies de l'examen à réaliser.

Des réactions anaphylactoïdes (hypersensibilité) induites par Cliavist ont été observées chez le chien sensibilisé au dextran. Ces réactions comparables aux réactions anaphylactiques induites par le dextran peuvent aussi se produire chez les personnes présentant une hypersensibilité au dextran (cf. 4.3 contre-indications, 4.8 effets indésirables, 5.3 données de sécurité précliniques). Les médicaments et équipements nécessaires au traitement de ce type de réaction doivent être à la disposition de l'opérateur pendant toute la durée de l'examen.

Des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ont été observées après administration de Cliavist (cf. 4.8 effets indésirables). Des réactions graves incluant un choc anaphylactique/allergique peuvent survenir.

La plupart de ces réactions surviennent dans l'heure qui suit l'administration de Cliavist. Cependant, des réactions cutanées retardées peuvent se produire (plusieurs heures voire plusieurs jours après l'administration).

Chez les patients présentant un terrain allergique, y compris des antécédents asthmatiques, des précautions particulières doivent être prises car une incidence deux fois plus élevée d'effets indésirables a été observée parmi cette population.

En cas de troubles associés à une surcharge martiale (hémosidérose par exemple), il faut noter qu'une concentration élevée de fer dans le foie modifie l'intensité du signal hépatique, ce qui peut limiter les bénéfices escomptés d'une injection de Cliavist.

Afin d'éviter une extravasation pouvant entraîner une coloration locale prolongée de la peau (voir 5.3 «Données de sécurité précliniques»), il faut s'assurer que l'aiguille est correctement placée, en injectant du soluté physiologique stérile (9 mg/ml, 0,9 %) avant d'injecter Cliavist (voir 4.6 posologie et mode d'administration).

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation répétée de Cliavist. Cliavist ne doit pas être réadministré avant que la perte de signal dans le foie soit revenue au niveau de base. Ceci peut prendre au moins 14 jours.

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

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été observée. Il n'a pas été mené d'études formelles d'interaction.

#### **4.6 Grossesse et allaitement :**

L'expérience clinique de Cliavist chez la femme enceinte est limitée. Les études animales ont révélé des effets toxiques sur la reproduction à des doses très supérieures à celles recommandées pour l'imagerie diagnostique (voir 5.3). Les risques potentiels dans l'espèce humaine sont inconnus. Cliavist ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Chez la rate allaitante, aucun passage de ferucarbotran ou de fer métabolisé n'a été observé dans le lait. En l'absence de données chez la femme, l'allaitement doit être interrompu, le lait tiré et jeté pendant quelques jours suivant l'administration de Cliavist.

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

Aucun effet observé à ce jour.

#### **4.8 Effets indésirables :**

Au cours de la phase de développement clinique, l'incidence globale des effets indésirables jugés liés au produit a été de 7,6 %. Chez les patients ayant un terrain allergique, y compris des antécédents d'asthme, des précautions particulières doivent être prises car une incidence deux fois plus élevée d'effets indésirables a été observée dans cette population. Il n'y a pas de différence au regard de la sévérité ou de la nature des symptômes. Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient une douleur, une vasodilatation (sensation de chaleur) et des paresthésies (sensation de froid) signalées par moins de 2 % des patients. La plupart des effets indésirables ont été d'intensité faible à modérée.

Au cours de l'expérience acquise chez plus de 1000 patients, les effets indésirables suivants, pour lesquels l'imputabilité a été jugée possible, probable ou certaine ont été observés.

<b>Système</b>	<b>Fréquents (&gt; 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquents (&gt; 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Rares (&gt; 1/10 000, &lt; 1/1000)</b>
Corps entier et réaction au point d'injection	Douleurs < 2 %	Asthénie, dorsalgies, réactions au point d'injection	Hypersensibilité, anaphylaxie
Système cardio-vasculaire	Vasodilatation < 2 %	Douleurs thoraciques	Hypertension, phlébite
Système digestif		Nausées, vomissements	
Système nerveux central	Paresthésies < 2 %	Céphalées	Hypoesthésies, anxiété, sensations vertigineuses, convulsions
Organes sensoriels		Altération du goût	Parosmie
Système respiratoire			Dyspnée, exacerbation de la toux, rhinite
Peau		Prurit, rash	Eczéma, urticaire

Une augmentation discrète et transitoire du temps de céphaline (TC) peut occasionnellement se produire, en liaison avec une diminution de l'activité du facteur XI (diminution moyenne maximale d'environ 15 %), alors que le temps de Quick reste inchangé.

A la suite de l'administration de Cliavist, une augmentation dose-dépendante des concentrations plasmatiques de fer et de ferritine, avec un pic après 24 heures, a été observée mais le pouvoir sidéropexique total est resté inchangé.

Comme avec d'autres complexes paramagnétiques, dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées, y compris un état de choc pouvant nécessiter une intervention médicale immédiate.

#### Expérience post-marketing :

Réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité.

Des réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité ont été rapportées de façon non fréquente après l'utilisation de Cliavist. Ces rapports incluent des signes cliniques et des symptômes associés à des réactions de type allergique pouvant se traduire par des manifestations cutanées, cardiovasculaires, gastro-intestinales et respiratoires.

Des réactions cutanées retardées ont été rarement rapportées (cf. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Des réactions sévères immédiates telles qu'un choc anaphylactoïde nécessitant un traitement d'urgence ont été rarement rapportées.

#### **4.9 Surdosage :**

Les études de toxicité aiguë n'ont révélé aucun risque de surdosage lors de l'utilisation de Cliavist.

Chez des volontaires sains, le produit s'est avéré sûr jusqu'à la dose de 0,08 ml/kg (soit 40 µmol de Fe/kg), c'est-à-dire près de 4 fois la dose utilisée lors des examens diagnostiques (voir chapitres 4.2 : Posologie et mode d'administration).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :**

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste superparamagnétique

Code ATC : V08 CB03, nanoparticules d'oxydes de fer.

Cliavist est une solution aqueuse stable de nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer, recouvertes de carboxydextran. La taille des particules d'oxyde de fer recouvertes est comparable à celle des grosses protéines biologiques.

En raison des propriétés superparamagnétiques de l'oxyde de fer, ce produit de contraste raccourcit tout particulièrement le temps de relaxation  $T_2$  et provoque des distorsions du champ magnétique local, ces deux mécanismes entraînant une baisse importante de signal au voisinage de l'oxyde de fer, particulièrement sur les images pondérées en  $T_2$  et en  $T_2^*$ . L'effet  $T_2^*$  se produit essentiellement après que Cliavist ait été phagocyté par les cellules du système réticulo-endothélial (SRE) pendant la phase d'accumulation.

En outre, la forte relaxivité  $T_1$  de Cliavist peut être utilisée pour réaliser une imagerie dynamique au cours de la phase vasculaire et pour délimiter les vaisseaux à l'aide de séquence d'Angiographie par Résonance Magnétique (ARM).

Le tableau ci-dessous donne les caractéristiques physico-chimiques de la solution de Cliavist prête à l'emploi.

Osmolalité à 37°C (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	333
Viscosité à 37°C (mPa.s)	1,03
Densité à 37°C (g/ml)	1,057
pH	5,5 – 7,0

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques :**

### **Distribution et élimination :**

Après administration intraveineuse unique, Cliavist se répartit dans l'espace intra-vasculaire et disparaît rapidement du sang/plasma, selon un schéma biphasique, par capture sélective, principalement par le SRE au niveau hépatique et splénique. La biodégradation du noyau d'oxyde de fer du ferucarbotran se produit au sein des cellules du SRE.

La biotransformation se traduit finalement par l'incorporation du fer du ferucarbotran dans la « réserve normale de fer de l'organisme ». Le devenir du fer de Cliavist est donc identique à celui du fer normal biologiquement disponible.

La dose diagnostique maximale de 1,4 ml de Cliavist (soit 39 mg de Fe) n'augmente que très faiblement (< 2 %) la réserve martiale totale de l'organisme.

Le Cmax de Cliavist augmente de façon dose-dépendante entre 5 et 40 µmol de Fe/kg. Lors des essais cliniques de phase I, la demi-vie sérique maximale du fer de Cliavist a été de 0,26 + 0,19 heures pour la phase initiale (t1/2a) et de 4,36 + 0,75 heures pour la phase terminale (t1/2b). Les valeurs de t1/2a et t1/2b ne sont pas significativement corrélées aux doses administrées.

### **Élimination du carboxydextran :**

Les études animales (rat) ont montré que la majeure partie (> 70 %) du carboxydextran de Cliavist fait l'objet d'une élimination rénale rapide. Environ 20 % du carboxydextran suivent une biodistribution très similaire à celle du noyau oxyde de fer du ferucarbotran, ce qui suggère que cette fraction de carboxydextran s'accumule dans les organes du SRE (en particulier dans le foie et la rate) sans se dissocier du noyau de fer de Cliavist. Comme le noyau oxyde de fer, le carboxydextran subit une élimination continue au niveau hépatique.

## **5.3 Données de sécurité précliniques :**

Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme si l'on considère les études de sécurité pharmacologique, les études avec administration répétée et les études de génotoxicité.

Le ferucarbotran n'a pas montré d'effet sur la fertilité et les capacités générales de reproduction des rats mâles et femelles et n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin. A des doses élevées, multiple de la dose diagnostique (à 0,5 mmol/kg/j représentant environ 50 fois la dose utilisée) données quotidiennement pendant la période de l'organogenèse, le ferucarbotran provoque des pertes post-implantation et prénatales ainsi qu'un retard de développement des rats nouveaux-nés. Il augmente le taux de résorption et réduit le nombre de fœtus vivants chez le lapin aux doses de 0,8 mmolFe/kg/j soit environ 80 fois la dose diagnostique.

Lors des études de tolérance locale, les administrations paraveineuses, intramusculaires et sous-cutanées ont été associées à des réactions inflammatoires locales au point d'injection.

Une extravasation de Cliavist peut entraîner une coloration prolongée de la peau, de type pigmentation, au site de l'injection. Il faut donc strictement restreindre l'administration de Cliavist chez l'homme à la seule voie intraveineuse. Cliavist n'a fait preuve d'aucun pouvoir sensibilisant (allergie par contact) lors des études chez l'animal.

Chez le chien ayant des anticorps anti-dextran, Cliavist induit une réponse immunitaire comparable à la réaction anaphylactique induite avec le dextran. Cliavist est donc susceptible d'induire des réactions anaphylactiques chez l'homme ayant des anticorps antidextran.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients :**

Acide lactique, mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

### **6.2 Incompatibilités :**

Cliavist ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation :**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation :**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

- 0,9 ml de solution en seringue pré-remplie de 2,25 ml : boîte de 1
- 1,4 ml de solution en seringue pré-remplie de 2,25 ml : boîte de 1

Corps de la seringue : verre incolore de type I, siliconé.

Piston formant bouchon : élastomère chlorobutyle siliconé.

Capuchon de protection : élastomère chlorobutyle de type I.

Chaque conditionnement contient un filtre Sterifix Pury se composant d'un robinet anti-reflux (Luer lock mâle) en copolymère acrylonitrile/butadiène/styrène avec un filtre de 5 µm de porosité. Le filtre est en polyamide 66.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :**

Après un long temps de préparation, un léger changement de coloration de la solution peut être observé (brun foncé à brun moyen), qui disparaît lors d'une manipulation normale du produit.

Cliavist se présente sous forme d'une solution aqueuse prête à l'emploi, pour usage unique. Le capuchon protecteur de la seringue doit être retiré juste avant l'injection.

Tout produit de contraste non utilisé lors de l'examen doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

SCHERING SAS

ZI de Roubaix-Est

Rue de Toufflers

BP 69

59452 LYS-LEZ-LANNOY CEDEX

## **8. PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

358 497-0 : 0,9 ml en seringue pré-remplie (verre) ; boîte de 1

358 498-7 : 1,4 ml en seringue pré-remplie (verre) ; boîte de 1

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION :** avril 2003

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** août 2004

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

358 497-0 : 0,9 ml en seringue pré-remplie ; boîte de 1 - Agréé coll. - Remb. Sec. Soc. 65 % - Prix : 149,80 €

358 498-7 : 1,4 ml en seringue pré-remplie ; boîte de 1 - Agréé coll. - Remb. Sec. Soc. 65 % - Prix : 182,96 €