

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IOXRAY 350 mg d'I/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Iohexol USP.....755 mg

Quantité correspondante en iode.....350 mg

Pour 1 mL de solution

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Liquide clair incolore à jaune pâle, visqueux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste radiologique à utiliser chez l'adulte et l'enfant pour l'urographie, la phlébographie, la DSA i.v., le CT, l'artériographie, la cardioangiographie et la DSA i.a.. Myélographie. Pour utilisation dans les cavités corporelles : Arthrographie, ERP/ERCP, herniographie, hystérosalpingographie, sialographie et utilisation dans le tractus G-I.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le dosage dépend du type d'examen et de la technique utilisée. On utilise généralement la même concentration et le même volume d'iode que pour les autres produits de contraste radiologiques iodés actuellement utilisés.

Une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration comme pour les autres produits de contraste. Pour une utilisation intraveineuse, intra-artérielle et intrathécale, et une utilisation dans les cavités corporelles.

Les dosages suivants peuvent servir de guide :

Guidelines pour l'utilisation intraveineuse :

Indication	Concentration	Volume
<u>Urographie</u> :		
Adultes	300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	40-80 ml 40-80 ml
Enfants < 7 kg	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	4 ml/kg b.w. 3 ml/kg b.w
Enfants > 7 kg	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	3 ml/kg b.w. 2 ml/kg b.w
Phlébographie (jambes)	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	20-100 ml/jambe
<u>Angiographie par soustraction numérique</u> :	140 mg I/ml	Jusqu'à 3 ml par kg de poids corporel
Adultes	300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	20 - 60 ml/inj. 20 - 60 ml/inj.
Enfants	140 mg I/ml	Dépendent de l'âge, du poids et de la pathologie
<u>Amélioration du CT</u> :		
Adultes	140 mg I/ml ou 240 mg I/ml ou 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	100-400 ml 100-250 ml 100-200 ml 100-150 ml

Guidelines pour l'utilisation intraartérielle :

Indication	Concentration	Volume
<u>Artériographies</u> Aortographie arquée Aortographie cérébrale sélective Fémorale Diverses	300 mg I/ml 300 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml 300 mg I/ml	30-40 ml/inj. 5-10 ml/inj. 40-60 ml/inj. 30-50 ml/inj. En fonction du type d'examen.
Phlébographie (jambes)	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	20-100 ml/jambe
<u>Cardioangiographie</u> Adultes Blessure du ventricule gauche et de la racine aortique. Artériographie coronaire sélective Enfants	350 mg I/ml 350 mg I/ml 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	30-60 ml/inj. 4-8 ml/inj En fonction de l'âge et de la pathologie (max 8 ml/kg b.w.)
<u>Angiographie par soustraction numérique</u> : Adultes Enfants	140 mg I/ml ou 240 mg I/ml ou 300 mg I/ml 140 mg I/ml	4 - 10 ml/j. 1 - 15 ml/j. 1 - 15 ml/j. En fonction de l'âge, du poids et de la pathologie

Guidelines pour l'utilisation intrathécale :

Indication	Concentration	Volume
Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire)	240 mg I/ml	8 - 12 ml
Myélographie cervicale (injection lombaire)	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	10-12 ml 7 - 10 ml
Myélographie cervicale (injection cervicale latérale)	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	6 - 10 ml 6 - 8 ml
Cisternographie CT (injection lombaire)	240 mg I/ml	4 - 12 ml

Pour minimiser les éventuels effets indésirables, la dose totale de 3 g d'iode ne doit pas être dépassée.

Guidelines pour les cavités corporelles :

Indication	Concentration	Volume
Arthrographie	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	5 - 20 ml 5 - 15 ml 5 - 10 ml
ERP/ERCP	240 mg I/ml	20 - 50 ml
Herniographie	240 mg I/ml	50 ml
Hysterosalpingographie	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	15 - 50 ml 15 - 25 ml
Sialographie	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	0.5 - 2 ml 0.5 - 2 ml
Etudes gastrointestinales	350 mg I/ml	10-20 ml

Pour les patients âgés, les patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou rénale, les doses habituelles/proposées pour les adultes peuvent être utilisées.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Thyrototoxicose manifeste.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions particulières pour l'utilisation des produits de contraste monomères non ioniques en général :

Hypersensibilité : Des antécédents positifs d'allergie, d'asthme ou de réactions fâcheuses aux produits de contraste iodés indiquent la nécessité d'une prudence particulière. Toute application de produit de contraste doit donc être précédée d'une anamnèse détaillée, chez les patients présentant une diathèse allergique et chez les patients ayant des réactions d'hypersensibilité connues, une indication très stricte est requise.

Une prémédication avec des corticostéroïdes ou des antihistaminiques H1 et H2 peut être envisagée chez les patients présentant un risque d'intolérance, mais elle ne prévient pas le choc anaphylactique et peut même masquer les symptômes initiaux. Chez les patients souffrant d'asthme bronchique, le risque de bronchospasme est particulièrement élevé.

Le risque de réactions graves liées à l'utilisation d'IOXRAY est considéré comme mineur. Cependant, les produits de contraste iodés peuvent provoquer des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, potentiellement mortelles, ou d'autres manifestations d'hypersensibilité. Indépendamment de la quantité et de la voie d'administration, des symptômes tels qu'angio-oedème, conjonctivite, toux, prurit, rhinite, éternuements et urticaire peuvent être le signe d'une réaction anaphylactoïde grave nécessitant un traitement. Il faut donc prévoir un plan d'action à l'avance, avec les médicaments et le matériel nécessaires, expérience médicale et personnel qualifié disponibles pour un traitement immédiat, si une réaction grave se produit. En cas d'état de choc imminent, l'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et - si nécessaire - un traitement intraveineux spécifique doit être initié. Il est conseillé de toujours utiliser une canule à demeure ou un cathéter pour un accès intraveineux rapide pendant toute la durée de la procédure radiologique. Les patients utilisant des β -bloquants peuvent présenter des symptômes atypiques d'anaphylaxie qui peuvent être interprétés comme une réaction vagale. Habituellement, les réactions d'hypersensibilité se manifestent par des symptômes respiratoires ou cutanés mineurs, tels que de légères difficultés à respirer, des rougeurs cutanées (érythème), de l'urticaire, du prurit ou un oedème facial. Les réactions graves telles que l'angio-oedème, l'oedème de la sous-glotte, le spasme bronchique et le choc sont rares. Ces réactions surviennent généralement dans l'heure qui suit l'application du produit de contraste. Dans de rares cas, l'hypersensibilité peut survenir de manière différée (après des heures ou des jours), mais ces cas mettent rarement la vie en danger et affectent principalement la peau.

Lors de la réalisation de procédures de cathétérisme vasculaire, il convient d'accorder une attention méticuleuse à la technique angiographique et de rincer fréquemment le cathéter (par exemple : avec une solution saline héparinée) afin de minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à la procédure.

L'examen doit être aussi court que possible. Des précautions doivent être prises chez les patients atteints d'homocystinurie. (Risque de thromboembolie).

Hydratation : Une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration du produit de contraste. Si nécessaire, le patient doit être hydraté par voie intraveineuse jusqu'à ce que l'excrétion du produit de contraste soit complète. Ceci s'applique particulièrement aux patients présentant des dys- et paraprotéïnémies comme le myélome multiple, le diabète sucré, un dysfonctionnement rénal, une hyperuricémie, ainsi qu'aux nourrissons, aux jeunes enfants, aux patients âgés et aux patients en mauvais état général. Chez les patients à risque, le métabolisme de l'eau et des électrolytes doit être contrôlé et les symptômes d'une baisse du taux de calcium sérique doivent être pris en charge. En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, dans un premier temps, une réhydratation hydrique et électrolytique est nécessaire pour limiter le risque d'insuffisance rénale aiguë.

Réactions cardio-circulatoires : Il convient également d'être prudent chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque grave / d'une maladie cardio-circulatoire et d'une hypertension pulmonaire car ils peuvent développer des modifications hémodynamiques ou des arythmies.

Ceci est particulièrement applicable après l'application intracoronaire, ventriculaire gauche et droite de produits de contraste.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de maladie coronarienne sévère, d'angine de poitrine instable, de maladies valvulaires, d'infarctus du myocarde antérieur, de pontage coronarien et d'hypertension pulmonaire sont particulièrement prédisposés aux réactions cardiaques. Chez les patients âgés et les patients souffrant de maladies cardiaques préexistantes, les réactions avec des modifications ischémiques de l'ECG et des arythmies sont plus fréquentes. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, l'injection intravasale de produits de contraste peut

induire un œdème pulmonaire.

Troubles du SNC : Les patients présentant une pathologie cérébrale aiguë, des tumeurs ou des antécédents d'épilepsie sont prédisposés aux crises et méritent une attention particulière. Les alcooliques et les toxicomanes présentent également un risque accru de crises et de réactions neurologiques. La prudence est de mise lors de l'application intravasculaire chez les patients présentant un infarctus cérébral aigu ou une hémorragie intracrânienne aiguë, ainsi que chez les patients souffrant de maladies entraînant une perturbation de la barrière hémato-encéphalique, chez les patients présentant un œdème cérébral, une démyélinisation aiguë ou une athérosclérose cérébrale avancée. Les symptômes neurologiques causés par des métastases, des processus dégénératifs ou inflammatoires peuvent être aggravés par l'application de produits de contraste. L'injection intra-artérielle de produits de contraste peut induire un vasospasme avec pour conséquence des phénomènes d'ischémie cérébrale. Les patients présentant des maladies cérébrovasculaires symptomatiques, un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de fréquentes attaques ischémiques transitoires présentent un risque accru de complications neurologiques induites par le produit de contraste après injection intra-artérielle. Quelques patients ont présenté une perte d'audition temporaire ou même une surdité après une myélographie, qui serait due à une baisse de la pression du liquide céphalo-rachidien par la ponction lombaire proprement dite.

Réactions rénales : L'utilisation de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le contraste, une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aiguë. Pour prévenir ces affections suite à l'administration de produits de contraste, une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale préexistante et un diabète sucré car ils sont à risque. D'autres facteurs de prédisposition sont une insuffisance rénale antérieure après application de produits de contraste, des antécédents de maladie rénale, un âge supérieur à 60 ans, une déshydratation, une artériosclérose avancée, une insuffisance cardiaque décompensée, des doses élevées de produits de contraste et des injections multiples, application directe du produit de contraste sur l'artère rénale, exposition à d'autres néphrotoxines, hypertension sévère et chronique, hyperuricémie, paraprotéïnémies (myélomatose et macroglobulinémie de Waldenström, plasmocytome) ou dysprotéïnémies. Les mesures préventives comprennent :

- L'identification des patients à haut risque
- La garantie d'une hydratation adéquate. Si nécessaire en maintenant une perfusion i.v. depuis avant la procédure jusqu'à ce que le produit de contraste soit éliminé par les reins.
- Éviter toute sollicitation supplémentaire des reins sous forme de médicaments néphrotoxiques, d'agents cholécystographiques oraux, de clampage artériel, d'angioplastie artérielle rénale ou de chirurgie majeure, jusqu'à ce que le produit de contraste soit éliminé.
- Réduire la dose au minimum.
- Report d'un nouvel examen avec produit de contraste jusqu'à ce que la fonction rénale revienne aux niveaux antérieurs à l'examen. Les patients sous hémodialyse peuvent recevoir des produits de contraste pour des procédures radiologiques. Il est inutile de corrélérer le moment de l'injection du produit de contraste avec la séance d'hémodialyse.

Patients diabétiques sous metformine : Il existe un risque d'acidose lactique lorsque des agents de contraste iodés sont administrés à des patients diabétiques traités par la metformine, en particulier chez ceux dont la fonction rénale est altérée. Pour réduire le risque d'acidose lactique, le taux de créatinine sérique doit être mesuré chez les patients diabétiques traités par la metformine avant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés et les précautions suivantes doivent être prises dans les circonstances suivantes :

Créatinine sérique normale (130 µmol/litre)/fonction rénale altérée : La metformine doit être arrêtée et l'examen du produit de contraste retardé de 48 heures. La metformine ne doit être reprise 48 heures plus tard que si la fonction rénale n'est pas diminuée (si la créatinine sérique n'est pas augmentée) par rapport aux valeurs antérieures au contraste.

Cas d'urgence : Dans les cas d'urgence où la fonction rénale est altérée ou inconnue, le médecin doit évaluer le bénéfice/risque de l'examen avec produit de contraste, et les précautions suivantes doivent être mises en œuvre : la metformine doit être arrêtée. Il est particulièrement important que le patient soit complètement hydraté avant l'administration du produit de contraste et pendant les 24 heures qui suivent. La fonction rénale (par exemple la créatinine sérique), l'acide lactique sérique et le pH sanguin doivent être surveillés, ainsi que le patient en ce qui concerne les signes d'acidose lactique. Un pH de 7,35 mmol/litre est indicatif d'une acidose lactique. Le patient doit être observé pour détecter les symptômes de l'acidose lactique. Ceux-ci comprennent les vomissements, la somnolence, les nausées, les douleurs épigastriques, l'anorexie, l'hyperpnée, la léthargie, la diarrhée et la soif.

Réactions hépatiques : Il existe un risque potentiel de dysfonctionnement hépatique transitoire. Une attention particulière est requise chez les patients présentant une perturbation sévère des fonctions rénale et hépatique car ils peuvent présenter un retard significatif de la clairance du produit de contraste. Les patients sous hémodialyse peuvent recevoir des produits de contraste pour des procédures radiologiques. Il est inutile de corrélérer le moment de l'injection du produit de contraste avec la séance d'hémodialyse.

Myasthénie grave : L'administration de produits de contraste iodés peut aggraver les symptômes de la myasthénie grave.

Phéochromocytome : Chez les patients atteints de phéochromocytome subissant des procédures

interventionnelles, des alpha-bloquants doivent être administrés en prophylaxie pour éviter une crise hypertensive.

Perturbation de la fonction thyroïdienne : En raison de l'iodure libre présent dans les solutions et de l'iodure supplémentaire libéré par la déiodation, les produits de contraste iodés influencent la fonction thyroïdienne. Ceci peut induire une hyperthyroïdie ou même une crise thyrotoxique chez des patients prédisposés présentant une hyperthyroïdie manifeste mais non encore diagnostiquée. Les patients présentant une hyperthyroïdie latente (par exemple un goitre nodulaire) et les patients ayant une autonomie fonctionnelle (souvent par exemple les patients âgés, en particulier dans les régions présentant une carence en iode) doivent donc faire évaluer leur fonction thyroïdienne avant l'examen si de telles conditions sont suspectées. Avant d'administrer un agent de contraste iodé, il faut s'assurer que le patient n'est pas sur le point de subir une scintigraphie thyroïdienne ou des tests de la fonction thyroïdienne ou un traitement à l'iode radioactif, car l'administration d'agents de contraste iodés, quelle que soit la voie d'administration, interfère avec les dosages hormonaux et la captation d'iode par la glande thyroïde ou les métastases du cancer de la thyroïde jusqu'à ce que l'excrétion urinaire d'iode redevienne normale. Après injection d'un produit de contraste iodé, il existe également un risque d'induction d'une hypothyroïdie.

États anxieux : Un sédatif peut être administré en cas d'anxiété marquée.

Drépanocytose : Les produits de contraste peuvent favoriser la drépanocytose chez les personnes homozygotes pour la drépanocytose lorsqu'ils sont injectés par voie intraveineuse et intra-artérielle.

Autres facteurs de risque : Parmi les patients atteints de maladies auto-immunes, des cas de vascularite grave ou de syndromes de type Stevens-Johnson ont été observés. Les maladies vasculaires et neurologiques graves, en particulier chez les patients âgés, sont des facteurs de risque de réactions aux produits de contraste.

Extravasation : L'extravasation du produit de contraste peut, en de rares occasions, donner lieu à une douleur locale, un œdème et un érythème, qui disparaissent généralement sans séquelles. Cependant, des inflammations et même des nécroses tissulaires ont été observées. Il est recommandé d'élever et de refroidir le site affecté comme mesures de routine. Une décompression chirurgicale peut être nécessaire en cas de syndrome des loges. Temps d'observation Les patients doivent être gardés sous étroite surveillance pendant 30 minutes après la dernière injection car la majorité des réactions graves surviennent à ce moment-là. Coagulopathie L'angiographie par cathéter avec un produit de contraste comporte un risque d'induire des événements thromboemboliques. In vitro, les produits de contraste non ioniques ont un effet inhibiteur de la coagulation plus faible que les produits de contraste ioniques. Pendant le cathétérisme, il faut tenir compte du fait qu'outre le produit de contraste, de nombreux autres facteurs peuvent également influencer le développement d'événements thromboemboliques. Il s'agit de la durée de l'examen, du nombre d'injections, du type de cathéter et du matériau de la seringue, des maladies sous-jacentes existantes et des médicaments concomitants.

Utilisation intrathécale : Après la myélographie, le patient doit se reposer avec la tête et le thorax surélevés de 20° pendant une heure. Ensuite, il/elle peut se déplacer avec précaution, mais il/elle doit éviter de se pencher. La tête et le thorax doivent être maintenus surélevés pendant les 6 premières heures si le patient reste au lit. Les patients suspectés d'avoir un seuil de convulsions bas doivent être observés pendant cette période. Les patients externes ne doivent pas être complètement seuls pendant les 24 premières heures.

Artériographie cérébrale : Chez les patients présentant une artériosclérose avancée, une hypertension sévère, une décompensation cardiaque, un âge avancé et des antécédents de thrombose ou d'embolie cérébrale et de migraine, des réactions cardiovasculaires telles que bradycardie et augmentation ou diminution de la pression artérielle peuvent survenir plus souvent.

Artériographie : En fonction de la procédure utilisée, des lésions de l'artère, de la veine, de l'aorte et des organes adjacents, une pleurocentèse, une hémorragie rétropéritonéale, une lésion de la moelle épinière et des symptômes de paraplégie peuvent survenir.

Population pédiatrique :

Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez des prématurés, des nouveau-nés et chez d'autres enfants après l'administration de produits de contraste iodés. Les prématurés sont particulièrement sensibles à l'effet de l'iode. La fonction thyroïdienne doit être vérifiée chez les nouveau-nés au cours de la première semaine de vie, après administration de produits de contraste iodés à la mère pendant la grossesse. Il est recommandé de répéter les tests de la fonction thyroïdienne à l'âge de 2 à 6 semaines, en particulier chez les nouveau-nés de faible poids de naissance ou les prématurés. En particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration du produit de contraste. Les médicaments néphrotoxiques doivent être suspendus. Le taux de filtration glomérulaire réduit en fonction de l'âge chez les nourrissons peut également entraîner une excrétion retardée des agents de contraste. Les jeunes nourrissons (âge < 1 an) et en particulier les nouveau-nés sont sensibles aux perturbations électrolytiques et aux altérations hémodynamiques.

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

L'utilisation de produits de contraste iodés peut entraîner une altération transitoire de la fonction rénale, ce qui peut précipiter une acidose lactique chez les diabétiques qui prennent de la metformine.

Les patients traités par interleukine-2 et interférons moins de deux semaines auparavant ont été associés à un

risque accru de réactions retardées (érythème, symptômes pseudo-grippaux ou réactions cutanées).

L'utilisation concomitante de certains neuroleptiques ou antidépresseurs tricycliques peut réduire le seuil convulsif et ainsi augmenter le risque de crises induites par le produit de contraste.

Le traitement par β -bloquants peut abaisser le seuil des réactions d'hypersensibilité, ainsi que nécessiter des doses plus élevées de β -agonistes lors du traitement des réactions d'hypersensibilité.

Les bêta-bloquants, les substances vasoactives, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine peuvent réduire l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des variations de la pression artérielle.

Tous les produits de contraste iodés peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne, la capacité de fixation de l'iode de la thyroïde pouvant ainsi être réduite pendant plusieurs semaines.

Des concentrations élevées de produits de contraste dans le sérum et l'urine peuvent interférer avec les tests de laboratoire pour la bilirubine, les protéines ou les substances inorganiques (par ex. fer, cuivre, calcium et phosphate). Ces substances ne doivent donc pas être dosées le jour de l'examen.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'emploi d'IOXRAY pendant la grossesse humaine n'a pas été établie. L'évaluation des études expérimentales sur les animaux n'indique pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, le déroulement de la gestation et le développement péri- et postnatal.

Puisque, dans la mesure du possible, l'exposition aux radiations doit être évitée pendant la grossesse, les bénéfices d'un examen radiologique, avec ou sans produit de contraste, doivent être soigneusement évalués par rapport au risque éventuel. IOXRAY ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques et si le médecin le juge indispensable. Outre l'évitement de l'exposition aux radiations, la sensibilité de la glande thyroïde du fœtus à l'iode doit être prise en compte lors de l'évaluation des risques et des bénéfices.

La fonction thyroïdienne doit être vérifiée chez tous les nouveau-nés au cours de la première semaine de vie après l'administration de produits de contraste iodés à la mère pendant la grossesse. Des tests répétés de la fonction thyroïdienne sont recommandés à l'âge de 2 à 6 semaines, en particulier chez les nouveau-nés de faible poids de naissance ou les prématurés.

Allaitement

Les produits de contraste sont peu excrétés dans le lait maternel humain et des quantités minimales sont absorbées par l'intestin. L'allaitement peut être poursuivi normalement lorsque des produits de contraste iodés sont administrés à la mère. La quantité d'iohexol dans le lait maternel excrétée en 24 heures après l'injection était de 0,5 % de la dose ajustée au poids dans un essai. La quantité d'iohexol ingérée par le bébé au cours des 24 premières heures après l'injection correspond à seulement 0,2 % de la dose pédiatrique.

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

Il est déconseillé de conduire une voiture ou d'utiliser des machines pendant une heure après la dernière injection ou pendant les 24 heures suivant la procédure intrathécale. Toutefois, un jugement individuel doit être effectué en cas de persistance des symptômes post-myélographiques.

4.8. Effets indésirables

Généralités (s'applique à toutes les utilisations de produits de contraste iodés) :

Les effets secondaires généraux possibles liés aux procédures radiographiques, qui incluent l'utilisation de produits de contraste monomères non ioniques, sont énumérés ci-dessous. Pour les effets secondaires spécifiques au mode d'administration, veuillez vous référer à ces sections spécifiques. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment de la dose et du mode d'administration et des symptômes légers peuvent représenter les premiers signes d'une réaction/choc anaphylactoïde grave. L'administration du produit de contraste doit être immédiatement interrompue et, si nécessaire, un traitement spécifique doit être instauré via l'accès vasculaire. Une augmentation transitoire de la S-créatinine est fréquente après l'administration de produits de contraste iodés, une néphropathie induite par le contraste peut survenir.

L'iodisme ou "oreillons d'iodure" est une complication très rare des produits de contraste iodés entraînant un gonflement et une sensibilité des glandes salivaires jusqu'à environ 10 jours après l'examen.

Les fréquences indiquées sont basées sur la documentation clinique interne et sur des études publiées à grande échelle, portant sur plus de 90 000 patients.

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Troubles du système immunitaire :

Rare : Hypersensibilité (incluant dyspnée, rash, érythème, urticaire, prurit, réaction cutanée, conjonctivite, toux, rhinite, éternuement, vascularite, œdème angioneurotique, œdème laryngé, laryngospasme, bronchospasme ou œdème pulmonaire non cardiogénique).

Elles peuvent apparaître soit immédiatement après l'injection, soit jusqu'à quelques jours plus tard, et peuvent indiquer le début d'un état de choc. Les réactions cutanées liées à l'hypersensibilité peuvent apparaître jusqu'à quelques jours après l'injection.

Non connu : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, choc anaphylactique/anaphylactoïde

Troubles du système nerveux :

Rare : Céphalées

Très rare : Dysgueusie (goût métallique transitoire)

Non connu : Syncope vasovagale

Troubles cardiaques :

Rare : Bradycardie, Troubles vasculaires

Très rare : Hypertension, hypotension

Troubles gastro-intestinaux :

Peu fréquent : Nausées

Rare : Vomissements

Très rare : Diarrhée, douleur/inconfort abdominal

Non connu : Hypertrophie des glandes salivaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : sensation de chaleur

Peu fréquent : hyperhidrose, sensation de froid, réactions vasovagales

Rare : pyrexie

Très rare : frissons (frilosité)

Utilisation intravasculaire (utilisation intra-artérielle et intraveineuse) :

Veuillez d'abord lire la section intitulée "Généralités". Ci-dessous, seuls les effets indésirables fréquents lors de l'utilisation intravasculaire des produits de contraste monomères non ioniques sont décrits. La nature des effets indésirables spécifiquement observés lors de l'utilisation intra-artérielle dépend du site d'injection et de la dose administrée. Les artériographies sélectives et autres procédures dans lesquelles le produit de contraste atteint un organe particulier à des concentrations élevées peuvent s'accompagner de complications dans cet organe particulier.

Troubles du sang et du système lymphatique :

Inconnu : Thrombocytopénie

Troubles endocriniens :

Non connu : Thyrotoxicose, hypothyroïdie transitoire

Troubles psychiatriques :

Non connu : Confusion, agitation, anxiété

Troubles du système nerveux :

Rare : Vertiges, parésie, paralysie, photophobie, somnolence

Très rare : Convulsions, troubles de la conscience accident vasculaire cérébral, anomalies sensorielles (y compris hypoesthésie), paresthésie, tremblements.

Non connu : dysfonctionnement moteur transitoire (y compris trouble de la parole, aphasie, dysarthrie),

encéphalopathie transitoire induite par le contraste (y compris perte de mémoire transitoire, coma, stupeur, amnésie rétrograde), désorientation, œdème cérébral.

Troubles oculaires :

Rare : Trouble de la vision

Non connu : Cécité corticale transitoire

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Non connu : Perte auditive transitoire

Troubles cardiaques :

Rare : arythmie (y compris bradycardie, tachycardie).

Très rare : infarctus du myocarde Indéterminé : complications cardiaques graves (y compris arrêt cardiaque, arrêt cardio-respiratoire), insuffisance cardiaque, spasme des artères coronaires, cyanose, douleur thoracique

Troubles vasculaires :

Très rare : bouffées vasomotrices

Non connu : choc, spasme artériel, thrombophlébite et thrombose veineuse

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Fréquent : modifications transitoires de la fréquence respiratoire, détresse respiratoire

Rare : toux, arrêt respiratoire

Très rare : dyspnée

Non connu : symptômes et signes respiratoires sévères, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, laryngospasme, apnée, aspiration, crise d'asthme.

Troubles gastro-intestinaux :

Rare : Diarrhée

Non connu : Aggravation de la pancréatite, pancréatite aiguë

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : Eruption cutanée, prurit, urticaire

Non connu : dermatite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, poussée de psoriasis, érythème, éruption médicamenteuse, exfoliation cutanée.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Non connu : Arthralgie, , faiblesse musculaire, spasme musculosquelettique

Troubles du système rénal et urinaire :

Rare : Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : douleur et inconfort.

Rare : états asthéniques (y compris malaise, fatigue).

Non connu : Réactions au site d'administration, y compris extravasation, douleurs dorsales.

Blessure, empoisonnement et complications procédurales :

Non connu : Iodisme

Utilisation intrathécale :

Veuillez d'abord lire la rubrique "Généralités". Ci-dessous, seuls les effets indésirables fréquents lors de l'utilisation intrathécale des produits de contraste monomères non ioniques sont décrits.

Les effets indésirables suite à l'utilisation intrathécale peuvent être retardés et se manifester quelques heures ou même quelques jours après la procédure. La fréquence est similaire à celle de la ponction lombaire seule. Les maux de tête, les nausées, les vomissements ou les vertiges peuvent être largement attribués à une perte de pression dans l'espace sous-arachnoïdien résultant d'une fuite au niveau du site de ponction. Un retrait excessif du liquide céphalo-rachidien doit être évité afin de minimiser la perte de pression.

Troubles psychiatriques :

Non connus : Confusion, agitation.

Troubles du système nerveux :

Très fréquent : Maux de tête (pouvant être sévères et prolongés)

Peu fréquent : Méningite aseptique (y compris méningite chimique).

Rare : Convulsions, vertiges

Non connu : Electroencéphalogramme anormal, méningisme, état de mal épileptique, encéphalopathie transitoire induite par le contraste (incluant perte de mémoire transitoire, coma, stupeur, amnésie rétrograde), dysfonctionnement moteur (incluant trouble de la parole, aphasie, dysarthrie), paresthésie, hypoesthésie et troubles sensoriels.

Troubles oculaires :

Non connu : cécité corticale transitoire, photophobie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

Non connu : perte auditive transitoire

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : Nausées, vomissements

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Rare : Douleur au cou, douleur au dos

Non connu : Spasme musculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Rare : Douleur aux extrémités

Non connu : Affections du site d'administration

Utilisation dans les cavités corporelles :

Veuillez d'abord lire la section intitulée "Généralités". Ci-dessous, seuls les événements indésirables avec une fréquence lors de l'utilisation de produits de contraste monomères non ioniques dans les cavités corporelles sont décrits.

Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP) :

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : pancréatite, augmentation de l'amylase sanguine

Utilisation orale :

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquent : Diarrhée

Fréquent : Nausées, vomissements

Peu fréquent : Douleurs abdominales.

Hystérosalpingographie (HSG) :

Troubles gastro-intestinaux :

Très fréquent : douleurs abdominales basses

Arthrographie :

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :

Non connu : Arthrite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Douleur Herniographique :

Troubles généraux et anomalies au niveau du site d'administration :

Non connu : Douleur post-procédure

(c) Description des effets indésirables sélectionnés

Des complications thrombo-emboliques ont été rapportées en relation avec l'angiographie avec produit de contraste des artères coronaires, cérébrales, rénales et périphériques. L'agent de contraste peut avoir contribué à ces complications.

Des complications cardiaques, y compris des infarctus aigus du myocarde, ont été signalées pendant ou après une coronarographie avec produit de contraste. Les patients âgés ou les patients présentant une coronaropathie sévère, une angine de poitrine instable et un dysfonctionnement du ventricule gauche présentaient un risque plus élevé.

Dans de très rares occasions, le produit de contraste peut traverser la barrière hémato-encéphalique entraînant une absorption du produit de contraste dans le cortex cérébral qui peut provoquer des réactions neurologiques. Celles-ci peuvent inclure des convulsions, des troubles moteurs ou sensoriels transitoires, une confusion transitoire, une perte de mémoire transitoire et une encéphalopathie.

La réaction anaphylactoïde et le choc anaphylactoïde peuvent entraîner une hypotension profonde et des symptômes et signes associés tels qu'une encéphalopathie hypoxique, une insuffisance rénale et hépatique.

Dans plusieurs cas, l'extravasation du produit de contraste a provoqué une douleur et un œdème locaux, qui se sont généralement résorbés sans séquelles. Des inflammations, des nécroses tissulaires et des syndromes de compartiment sont survenus

Patients pédiatriques :

Une hypothyroïdie transitoire a été signalée chez des prématurés, des nouveau-nés et d'autres enfants après l'administration de produits de contraste iodés. Les enfants prématurés sont particulièrement sensibles à l'effet de l'iode. Une hypothyroïdie transitoire chez un enfant prématuré allaité au sein a été rapportée. La mère allaitante a été exposée à plusieurs reprises à IOXRAY. En particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration du produit de contraste. Les médicaments néphrotoxiques doivent être suspendus. Le taux de filtration glomérulaire réduit en fonction de l'âge chez les nourrissons peut également entraîner une excrétion retardée des agents de contraste.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le formulaire de déclaration FRILAB disponible sous l'onglet pharmacovigilance du site internet : www.frilab.ch

4.9. Surdosage

Les données précliniques indiquent une marge de sécurité élevée pour IOXRAY et aucun niveau de dose supérieure fixe n'a été établi pour une utilisation intravasculaire de routine. Un surdosage symptomatique est peu probable chez les patients ayant une fonction rénale normale, sauf si le patient a reçu un excès de 2000 mg I/kg de poids corporel sur une période de temps limitée. La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale de doses élevées de produit de contraste ($t_{1/2}$ ~ 2 heures). Un surdosage accidentel est le plus probable à la suite de procédures angiographiques complexes chez les enfants, en particulier lorsque de multiples injections de produit de contraste à forte concentration sont effectuées.

En cas de surdosage, tout déséquilibre hydrique ou électrolytique résultant doit être corrigé. La fonction rénale doit être surveillée pendant les 3 jours suivants. Si nécessaire, une hémodialyse peut être utilisée pour éliminer l'excès de produit de contraste. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits de contraste radiologiques, iodés, code ATC : V08AB02.

Pour la plupart des paramètres hémodynamiques, clinico-chimiques et de coagulation examinés après injection intraveineuse d'iohexol chez des volontaires sains, aucune déviation significative par rapport aux valeurs avant injection n'a été constatée. Les quelques changements observés dans les paramètres de laboratoire étaient mineurs et considérés comme n'ayant pas d'importance clinique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Près de 100 % de l'iohexol injecté par voie intraveineuse est excrété sous forme inchangée par les reins en 24 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale. La concentration urinaire maximale d'iohexol apparaît environ 1 heure après l'injection.

Aucun métabolite n'a été détecté. La liaison protéique d'IOXRAY est très faible (moins de 2 %).

5.3. Données de sécurité préclinique

L'iohexol présente une très faible toxicité aiguë par voie intraveineuse chez la souris et le rat. Les études animales ont montré que l'iohexol se lie très peu aux protéines et qu'il est bien toléré par les reins.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Trométhamine, Edétate de calcium disodique, Acide chlorhydrique, Eau pour injection

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

30 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante contrôlée entre 20 °C et 25 °C, excursion autorisée à 15-30 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière et des rayons X secondaires. Tenir hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

IOXRAY 350 : 50 et 100 mL en flacon (verre) ; boîte de 1

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. EXPLOITANT ET FABRICANTS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché à l'export

FRILAB SA

17, rue des Pierres du Niton

1207 Genève SUISSE

Fabricant

LIVEALTH BIOPHARM PVT LTD

Site administratif :

Regd. Off.- 77, Ratne Jyot Industrial Premises, Irla Gaothan, Vile Parle (West)

Mumbai – 400056, Maharashtra

Inde

Site de fabrication :

D-82, MIDC Area, Cross road No. 4-A

Hingna, Nagpur – 440028 Maharashtra

Inde

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2023

9. DOSIMETRIE

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I