

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

OPTIRAY®

Ioversol injectable

Solution

OPTIRAY® 300

Ioversol injectable à 64 % p/v, équivalent en iode : 300 mg/ml

OPTIRAY® 320

Ioversol injectable à 68 % p/v, équivalent en iode : 320 mg/ml

OPTIRAY® 350

Ioversol injectable à 74 % p/v, équivalent en iode : 350 mg/ml

Agent de contraste iodé non ionique pour la radiographie

Intravasculaire

OPTIRAY®, OPTIRAY® 300, OPTIRAY® 320, OPTIRAY® 350 est utilisé comme agent de contraste radiographique iodé non ionique et a obtenu une autorisation de mise en marché sans condition.

Liebel-Flarsheim Company LLC
8800 Durant Road, Raleigh, NC 27616 États-Unis

Date d'autorisation :
1990-11-01

Date de révision :
21 août 2025

Methapharm Inc.
81, boulevard Sinclair, Brantford, ON
Canada, N3S 7X6

Numéro de contrôle : 293582

Changements d'étiquetage majeurs récents

2. Contre-indications <ul style="list-style-type: none"> • Ajout de l'hyperthyroïdie symptomatique 	2025-08
3. Encadré au sujet des mises en garde et précautions importantes <ul style="list-style-type: none"> • Ajout d'un avertissement grave concernant une injection sous-arachnoïdienne accidentelle 	2025-08
7. Mises en garde et précautions : <ul style="list-style-type: none"> • Ajout des maladies cardiovasculaires • Système nerveux central – ajout de l'encéphalopathie induite par l'agent de contraste • Ajout de l'extravasation • Neurologique – ajout du risque de développer des réactions neurotoxiques • Rénal – ajout de la nécessité d'éviter les médicaments néphrotoxiques • Plusieurs effets indésirables cutanés (EIC) ajoutés • Troubles thromboemboliques ajoutés • Affections de la thyroïde ajoutées • Vénographie – ajout de l'extravasation importante avec nécrose 	2025-08
7. Mises en garde et précautions, 7.1 Population spéciale, 7.1.1 Grossesse <ul style="list-style-type: none"> • Mise à jour de la grossesse 	2025-08
7. Mises en garde et précautions, 7.1 Population spéciale, 7.1.3 Pédiatrie <ul style="list-style-type: none"> • Mise à jour de la pédiatrie 	2025-08
7. Mises en garde et précautions, Dysfonction thyroïdienne; 7.1 Population spéciale, Pédiatrie et nourrissons, Renseignements médicaux du patient <ul style="list-style-type: none"> • Ajout du risque d'hypothyroïdie 	2025-08

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'élaboration de la toute dernière monographie du produit autorisé ne sont pas répertoriées.

Table des matières

Changements d'étiquetage majeurs récents.....	3
Table des matières	4
Partie 1 : Informations destinées aux professionnels de la santé	7
1. Indications.....	7
1.1. Pédiatrie.....	7
1.2. Gériatrie	7
2. Contre-indications	7
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	8
4. Posologie et administration	8
4.1. Considérations posologiques.....	8
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	9
4.2.1. Interventions intra-artérielles chez les adultes	9
4.2.1.1. Artériographie cérébrale	9
4.2.1.2. Artériographie périphérique.....	9
4.2.1.3. Artériographie coronarienne sélective avec ou sans ventriculographie gauche	9
4.2.1.4. Aortographie et artériographie viscérale	10
4.2.2. Interventions intra-artérielles en pédiatrie	10
4.2.2.1. Angiographie par soustraction numérique intra-artérielle (IA-DSA).....	10
4.2.2.2. Artériographie coronarienne sélective avec ou sans ventriculographie gauche	10
4.2.3. Procédures intraveineuses chez les adultes et en pédiatrie	10
4.2.3.1. Augmentation du contraste en tomodensitométrie (TDM) intraveineuse	10
4.2.3.2. Phlébographie	11
4.2.3.3. Urographie excrétrice	11
4.3. Reconstitution.....	13
4.4. Administration	13
4.5. Dose oubliée	13
5. Surdose	13
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....	13
7. Mises en garde et précautions	15

Généralités	15
Patient sous anesthésie	15
Maladies cardiovasculaires	15
Troubles du système nerveux central	15
Troubles de la coagulation	16
Extravasation	16
Fertilité	16
Drépanocytose homozygote	16
Hypersensibilité	17
Neurologique	17
Phéochromocytome	17
Reins	17
Effets indésirables cutanés sévères (SCAR)	18
Troubles thromboemboliques	18
Affections de la thyroïde	18
Dysfonctionnement thyroïdien	18
Angiographie cérébrale	19
Artériographie périphérique	19
Artériographie coronarienne et ventriculographie gauche	19
Angiographie intra-artérielle par soustraction numérique	19
Aortographie et artériographie viscérale	20
Augmentation du contraste dans l'imagerie par tomodensitométrie	20
Phlébographie	20
Urographie excrétrice	20
7.1. Populations particulières	20
7.1.1. Grossesse	20
7.1.2. Allaitement	21
7.1.3. Enfants et adolescents	21
7.1.4. Personnes âgées	22
8. Effets indésirables	22
8.1. Aperçu des effets indésirables	22

8.2.	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	24
8.2.1.	Effets indésirables observés lors des études cliniques – enfants et adolescents	25
8.3.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	25
8.3.1.	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	25
8.4.	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	25
8.5.	Effets indésirables observés après la commercialisation	25
9.	Interactions médicamenteuses	29
9.1.	Interactions médicamenteuses graves	29
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses	29
9.3.	Interactions médicament-comportement	29
9.4.	Interactions médicament-médicament	29
9.5.	Interactions médicament-aliment	30
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale	30
9.7.	Interactions médicament-examens de laboratoire	30
10.	Pharmacologie clinique	30
10.1.	Mode d'action	30
10.2.	Pharmacodynamie	31
10.3.	Pharmacocinétique	33
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	33
	Partie 2 : Informations scientifiques.....	34
13.	Renseignements pharmaceutiques	34
14.	Etudes cliniques.....	34
14.1.	Etudes cliniques par indication	34
14.2.	Études de biodisponibilité comparatives.....	35
16.	Toxicologie non clinique.....	35
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	41

Partie 1 : Informations destinées aux professionnels de la santé

1. Indications

Adultes

OPTIRAY 350 administré par voie intravasculaire est recommandé chez l'adulte pour l'artériographie coronarienne et la ventriculographie, l'artériographie périphérique et viscérale, comme produit de contraste intraveineux en tomodensitométrie de la tête et du corps, urographie excrétrice, angiographie par soustraction numérique intraveineuse et phlébographie.

OPTIRAY 320 administré par voie intravasculaire est recommandé pour l'angiographie du système cardiovasculaire chez l'adulte. Il est utilisé dans l'artériographie cérébrale, coronarienne, périphérique, viscérale et rénale, de même que dans l'aortographie et la ventriculographie gauche. OPTIRAY 320 est aussi recommandé pour augmenter le contraste des images obtenues lors des tomodensitométries de la tête et du corps et dans l'urographie excrétrice.

Optiray 300 administré par voie intravasculaire est recommandé chez l'adulte pour l'angiographie cérébrale, l'aortographie, l'artériographie périphérique et viscérale, comme produit de contraste par voie intraveineuse en tomodensitométrie du cerveau et du corps, urographie excrétrice, angiographie par soustraction numérique intraveineuse et phlébographie.

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (0-18 ans) : OPTIRAY 350 administré par voie intravasculaire est indiqué chez l'enfant pour l'angiocardioraphie.

OPTIRAY 320 administré par voie intravasculaire est recommandé chez les enfants d'un an ou plus pour l'angiocardioraphie, la tomodensitométrie avec produit de contraste de la tête et du corps et pour l'urographie excrétrice.

OPTIRAY 300 administré par voie intravasculaire est recommandé chez les enfants âgés d'un an ou plus pour l'urographie excrétrice intraveineuse et l'angiographie par soustraction numérique intra-artérielle.

1.2. Gériatrie

Gériatrie (> 65 ans) : L'ioversol est presque entièrement excrété par les reins sous forme inchangée, et le risque de réactions indésirables à OPTIRAY peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, le choix de la dose doit être prudent, en commençant généralement par le bas de la plage posologique, en raison de la fréquence plus élevée dans cette population de la diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

2. Contre-indications

- OPTIRAY est contre-indiqué chez les patients hypersensibles aux agents de contraste contenant de l'iode, à la substance active ou à tout ingrédient entrant dans la formulation ou tout composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, consultez la section [6 Formes posologiques, Dosages](#).

[Composition et Conditionnement](#) de la monographie du produit

- Hyperthyroïdie symptomatique

3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Mises en garde et précautions importantes

- POUR USAGE INTRA-ARTÉRIEL ET INTRAVEINEUX UNIQUEMENT
- Une administration sous-arachnoïdienne involontaire risque de provoquer le décès, des convulsions, une hémorragie cérébrale, un coma, une paralysie, une arachnoïdite, une insuffisance rénale aiguë, un arrêt cardiaque, des crises convulsives, une rhabdomyolyse, une hyperthermie et un œdème cérébral
- UTILISER LA CONCENTRATION D'OPTIRAY RECOMMANDÉE POUR LA PROCÉDURE PARTICULIÈRE À ENTREPRENDRE (voir [7 Avertissements et mises en garde](#))

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- L'introduction du cathéter ou de l'aiguille s'effectue normalement sous anesthésie locale. Une anesthésie générale est rarement nécessaire.
- La plus petite dose nécessaire pour obtenir une visualisation adéquate doit être administrée.
- N'employer que la concentration recommandée pour un type d'intervention donné.
- Les patients doivent être bien hydratés avant et après l'administration d'OPTIRAY (ioversol). Ne pas laisser les patients se déshydrater, quelle que soit l'intervention entreprise.
- Le volume de chaque injection prise individuellement est un facteur plus important que la quantité totale de la dose administrée. Lorsque d'importants volumes individuels sont administrés, il faut accorder une période de temps suffisante entre les injections pour permettre la disparition des perturbations hémodynamiques.
- Dans les procédures angiographiques, la possibilité de déloger la plaque ou d'endommager ou de perforer la paroi du vaisseau doit être prise en compte lors de la manipulation du cathéter et de l'injection de l'agent de contraste. Il est recommandé d'effectuer des injections d'essai pour s'assurer que le cathéter est bien placé.
- Patients souffrant d'insuffisance rénale :
 - Les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée n'ont pas besoin d'ajustement de la dose. OPTIRAY ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min).
 - Les patients présentant un taux de créatinine sérique supérieur à 3 mg/dl ne doivent pas subir d'urographie excrétrice ou d'autres traitements radiologiques, sauf si les avantages l'emportent sur les risques encourus.
 - Chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée, les produits de contraste iodés ne doivent être employés qu'avec prudence et seulement si cela s'avère essentiel, car l'excrétion de l'opacifiant est nécessairement réduite. L'emploi d'OPTIRAY est déconseillé dans les cas d'anurie ou d'oligurie grave.
- Patients souffrant d'insuffisance hépatique :
 - Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B) n'ont

pas besoin d'ajustement de la dose. OPTIRAY ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (Child-Pugh C).

- Chez les patients subissant une urographie excrétrice, un régime pauvre en résidus peut être administré le jour précédant l'examen et un laxatif la veille de l'examen, sauf contre-indication.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

4.2.1. Interventions intra-artérielles chez les adultes

4.2.1.1. Artériographie cérébrale

OPTIRAY 320 ou 300 peut être utilisé pour visualiser les artères cérébrales. La dose recommandée pour la visualisation des artères cérébrales est indiquée ci-dessous (peut être répétée au besoin).

Zone de diagnostic	Dose unique	Dose maximale cumulée
Artères carotides	5 mL à 10 mL (pour OPTIRAY 300 ou OPTIRAY 320)	200 mL
Artères vertébrales	4 mL à 8 mL (pour OPTIRAY 300 ou OPTIRAY 320)	200 mL
Crosse de l'aorte (étude des quatre vaisseaux)	15 mL à 25 mL (pour OPTIRAY 320 seulement)	200 mL

4.2.1.2. Artériographie périphérique

OPTIRAY 350, 320 ou 300 peuvent être employés pour les artériogrammes des membres inférieurs. La dose recommandée pour la visualisation des artères périphériques est indiquée ci-dessous (peut être répétée au besoin).

Zone de diagnostic	Dose unique	Dose maximale cumulée
Études du débit aorto-iliaque	20 mL à 50 mL	250 mL
Artères iliaque et fémorale	10 mL à 30 mL	250 mL

4.2.1.3. Artériographie coronarienne sélective avec ou sans ventriculographie gauche

OPTIRAY 320 ou 350 est recommandé pour l'artériographie coronarienne sélective. La dose recommandée pour la visualisation des artères coronaires et du ventricule gauche est indiquée ci-dessous. Les doses peuvent être répétées s'il y a lieu; toutefois, il faut patienter plusieurs minutes entre les injections pour permettre l'affaissement de la perturbation hémodynamique.

Zone de diagnostic	Dose unique	Dose maximale cumulée
--------------------	-------------	-----------------------

Artère coronaire gauche	2 mL à 10 mL	250 mL
Artère coronaire droite	2 mL à 6 mL	250 mL
Ventricule gauche	30 ml à 40 mL	250 mL

4.2.1.4. Aortographie et artériographie viscérale

OPTIRAY 300, 320 ou 350 sont recommandés pour l'aortographie et l'artériographie viscérale. La dose recommandée pour l'aorte et les artères viscérales est indiquée ci-dessous (peut être répétée au besoin) :

Zone de diagnostic	Dose unique	Dose maximale cumulée
Aorte abdominale	20 mL à 50 mL	250 mL
Artère mésentérique supérieure	20 mL à 40 mL	250 mL
Artère rénale	4 mL à 10 mL	250 mL

4.2.2. Interventions intra-artérielles en pédiatrie

4.2.2.1. Angiographie par soustraction numérique intra-artérielle (IA-DSA)

La dose pédiatrique habituelle d'OPTIRAY 300 pour l'IA-DSA est de 1 à 3 mL/kg.

4.2.2.2. Artériographie coronarienne sélective avec ou sans ventriculographie gauche

OPTIRAY 320 ou 350 est recommandé pour l'artériographie coronarienne gauche chez les enfants de 1 an et plus. La dose habituelle d'injection unique d'OPTIRAY 320 ou 350 est de 1,25 mL/kg, l'écart posologique étant de 1 mL/kg à 1,5 mL/kg. Si plusieurs injections sont administrées, la dose totale ne doit pas excéder 5 mL/kg et le volume total doit se limiter à 250 mL.

4.2.3. Procédures intraveineuses chez les adultes et en pédiatrie

4.2.3.1. Augmentation du contraste en tomodensitométrie (TDM) intraveineuse

Tomodensitométrie de la tête

Affections néoplasiques - OPTIRAY 300, 320 ou 350 peuvent tous être employés pour détecter la présence de certaines tumeurs malignes primaires ou métastatiques dans le cerveau et en évaluer l'étendue.

Affections non néoplasiques - L'emploi d'OPTIRAY 300, 320 ou 350 peut s'avérer utile pour augmenter le degré de contraste radiologique de lésions non néoplasiques, notamment dans le cas de certains

infarctus cérébraux récents; toutefois, d'autres infarctus deviennent moins visibles sous agent de contraste.

Posologie et administration chez l'adulte - La dose habituelle d'OPTIRAY 300, 320 ou 350 chez l'adulte varie de 50 à 100 mL. La dose maximale de 150 mL d'OPTIRAY 320 ou 350 ne doit pas être dépassée. Le balayage d'imagerie débute immédiatement après l'injection.

Posologie et administration chez l'enfant - La dose recommandée d'OPTIRAY 320 chez les enfants d'un an ou plus est de 1 mL/kg à 3 mL/kg.

Tomodensitométrie du corps

OPTIRAY 300, 320 ou 350 peuvent être administrés pour augmenter le contraste des clichés des organes, tissus et gros vaisseaux sanguins du thorax, de l'abdomen et du bassin.

Posologie et administration chez l'adulte - OPTIRAY 300, 320 ou 350 peuvent être administrés soit en bolus, soit par perfusion rapide, soit en combinant ces deux méthodes. Selon l'étendue de la surface à examiner, la dose habituelle pour la perfusion se situe entre 30 et 100 mL. Lorsqu'une augmentation prolongée du contraste est requise, un bolus de 25 à 50 mL peut être administré rapidement, suivi du reste de la dose par perfusion. La dose totale ne doit pas excéder 150 mL pour OPTIRAY 300, 320 ou 350. Le balayage d'imagerie débute immédiatement après l'injection.

Posologie et administration chez l'enfant - La dose recommandée d'OPTIRAY 320 pour une utilisation chez les enfants d'un an ou plus est de 2 mL/kg, l'écart posologique étant de 1 mL/kg à 3 mL/kg.

4.2.3.2. Phlébographie

OPTIRAY 300 ou OPTIRAY 350 peuvent être employés pour visualiser la circulation veineuse périphérique. Les phlébogrammes sont obtenus par injection ou par perfusion du produit de contraste dans une veine appropriée des membres inférieurs.

Posologie et administration chez l'adulte - La dose habituelle d'OPTIRAY 300 ou 350 chez l'adulte varie de 20 à 100 mL pour les membres inférieurs.

Après l'intervention, le système veineux doit être rincé avec de la solution saline normale ou héparinisée. Pour évacuer le produit de contraste du membre inférieur et prévenir ainsi une thrombophlébite consécutive à l'intervention, il peut s'avérer utile également de masser la jambe et de la maintenir surélevée. La dose maximale ne doit pas excéder 250 mL.

4.2.3.3. Urographie excrétrice

OPTIRAY 350, 320 ou 300 peuvent être utilisés pour l'urographie excrétrice. Après l'injection intraveineuse, OPTIRAY est excrété principalement par les reins chez les patients dont la

fonction rénale est normale. La densité maximale des calices et des bassinets sur les clichés radiologiques s'observe dans la plupart des cas dans les 5 à 15 minutes suivant l'injection.

Dosage et administration chez l'adulte - La dose habituelle d'OPTIRAY 300, 320 ou 350 est de 50 mL chez l'adulte normal de taille moyenne. Chez ces patients, une urographie à forte dose peut être privilégiée avec OPTIRAY 320 à une dose de 1,5 à 2 mL/kg. La dose est injectée par voie intraveineuse, généralement en 1 à 3 minutes. Les doses maximales de 150 mL d'OPTIRAY 300 ou 320 et de 140 mL d'OPTIRAY 350 ne doivent pas être dépassées.

Posologie et administration chez l'enfant - OPTIRAY 300 et OPTIRAY 320 sont recommandés à une dose de 1 mL/kg avec une plage de 0,5 mL/kg à 3 mL/kg. Chez les enfants de plus d'un an, la dose doit être calculée en fonction de l'âge et du poids. La dose totale administrée ne doit pas excéder 3 mL/kg.

Résumé de la posologie intraveineuse

Tableau 1 Posologie intraveineuse chez l'adulte

Intervention	Titre de la solution (mg/ml d'iode)	Dose unique habituelle recommandée (ml)
Augmentation du contraste intraveineux en TDM	300 320 350	50 à 100 30 à 100 (perfusion) 25 à 50 (bolus)
TDM de la tête TDM du corps		
Phlébographie	300 350	20 à 100
Urographie excrétrice	300 320 350	50 50 50

Tableau 2 Posologie intraveineuse pédiatrique

Intervention	Titre de la solution (mg/ml d'iode)	Dose unique habituelle recommandée (ml)
Urographie excrétrice	300 320	> 1 an : 2 mL/kg > 1 an : 1 à 1,5 mL/kg
Tomodensitométrie de la tête	320	1 à 3 mL/kg

Intervention	Titre de la solution (mg/ml d'iode)	Dose unique habituelle recommandée (ml)
Tomodensitométrie du corps	320	1 à 3 mL/kg

4.3. Reconstitution

Sans objet

4.4. Administration

- Avant l'administration, vérifier qu'OPTIRAY ne présente aucune particule ni de décoloration. Si l'un ou l'autre est présent, le flacon doit être jeté.
- OPTIRAY ne doit pas être transféré dans un autre système d'administration, excepté immédiatement avant son utilisation, et doit être administré aussitôt le sceau de sûreté perforé.
- Il est recommandé d'injecter OPTIRAY à la température du corps ou à une température proche.
- En raison du risque d'incompatibilités chimiques, l'administration concomitante d'autres médicaments ne doit en aucun cas être effectuée avec la même seringue ou à partir du même dispositif intraveineux que ceux qui sont employés pour OPTIRAY
- Avant d'injecter la dose totale, vérifier la perméabilité des vaisseaux et la position de l'embout du cathéter ou de l'aiguille en injectant une petite dose d'essai d'OPTIRAY. L'embout du cathéter ne doit pas être obstrué par du sang aspiré. Le contact prolongé d'OPTIRAY avec le sang doit être évité en raison des complications potentielles susceptibles de provoquer une thromboembolie.
- Toute portion non utilisée d'un même flacon doit être jetée.

4.5. Dose oubliée

Sans objet

5. Surdose

Les événements indésirables de surdosage mettent en jeu le pronostic vital et affectent principalement les systèmes pulmonaire, cardiovasculaire et nerveux central. Le traitement d'un surdosage vise à soutenir toutes les fonctions vitales et à instaurer rapidement un traitement d'appoint. OPTIRAY ne se lie pas aux protéines plasmatiques ou sériques et est par conséquent dialysable.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Chaque millilitre d'OPTIRAY 300 (ioversol injectable à 64 % p/v) contient 636 mg d'ioversol, 3,6 mg de trométhamine comme tampon et 0,2 mg d'édétate de calcium disodique comme stabilisant. OPTIRAY 300 contient 30 % (300 mg/ml) d'iode liée organiquement.

Chaque millilitre d'OPTIRAY 320 (ioversol injectable à 68 % p/v) contient 678 mg d'ioversol, 3,6 mg de

trométhamine comme tampon et 0,2 mg d'édétate de calcium disodique comme stabilisant. La teneur en iode liée organiquement d'OPTIRAY 320 est de 32 % (320 mg/ml).

Chaque millilitre d'OPTIRAY 350 (ioversol injectable à 74 % p/v) contient 741 mg d'ioversol, 3,6 mg de trométhamine comme tampon et 0,2 mg d'édétate de calcium disodique comme stabilisant. La teneur en iode organiquement lié d'OPTIRAY 350 est de 35 % (350 mg/ml).

OPTIRAY 300

Fioles de 30 mL, boîtes de 10

Fioles de 50 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL contenant 100 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL, boîtes de 10

Seringues Ultraject manuelles préremplies de 30 mL et 50 mL, boîtes de 10 et 20

Seringues Ultraject préremplies pour injecteurs de 125 mL contenant 50 mL; de 125 mL contenant 100 mL et de 125 mL, boîtes de 10 et 20 pièces.

OPTIRAY 320

Fioles de 20 mL, boîtes de 10

Fioles de 30 mL, boîtes de 10

Fioles de 50 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL contenant 100 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL contenant 200 mL, boîtes de 10

Seringues Ultraject manuelles préremplies de 30 mL et 50 mL, boîtes de 10 et 20

Seringues Ultraject préremplies pour injecteurs de 125 mL contenant 50 mL; de 125 mL contenant 75 mL; de 125 mL contenant 100 mL et de 125 mL, boîtes de 10 et 20.

OPTIRAY 350

Fioles de 30 mL, boîtes de 10

Fioles de 50 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL contenant 75 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL contenant 100 mL, boîtes de 10

Flacons de 150 mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL contenant 200 mL, boîtes de 10

Seringues Ultraject manuelles préremplies de 30 mL et 50 mL, boîtes de 10 et 20

Seringues Ultraject préremplies pour injecteurs de 125 mL contenant 50 mL; de 125 mL contenant 75 mL; de 125 mL contenant 100 mL et de 125 mL, boîtes de 10 et 20.

Tous les formats et configurations d'emballage ne sont pas applicables à tous les marchés mondiaux

Format de pharmacie pour OPTIRAY 320 et 350 (flacon de 500 mL); boîtes de 5 pour préparations multiples

Le format de pharmacie est destiné seulement à des préparations multiples par voie intravasculaire, en faisant une seule ponction.

Mode d'emploi

Utiliser l'asepsie d'usage lors de la manipulation du matériel pour injection afin d'assurer le maintien de

la stérilité tout au long des préparations multiples du produit de contraste à température ambiante.

La disponibilité du format de pharmacie est limitée aux hôpitaux soutenant un programme reconnu de préparations de solutions pour administration intraveineuse.

Une fois la ponction faite, le format de pharmacie doit être utilisé à moins de quatre (4) heures, les solutions diluées à température ambiante à moins de 24 heures et les solutions réfrigérées à moins de 72 heures de la ponction initiale.

7. Mises en garde et précautions

Voir [3 Mises en garde et précautions importantes](#).

Généralités

L'administration des agents de contraste iodés en radiologie a été associée à des réactions graves ou fatales. Il est de la plus haute importance de se tenir prêt à traiter toute réaction à l'agent de contraste. Les procédures de diagnostic doivent être effectuées sous la direction d'un personnel qualifié et expérimenté dans la procédure particulière à exécuter. Un chariot de réanimation entièrement équipé, ou des fournitures ou du matériel équivalents et un personnel compétent pour identifier et traiter des réactions indésirables graves de tout genre doivent être disponibles à tout moment. Des réactions graves tardives se sont déjà produites : par conséquent, un dispositif d'urgence et un personnel compétent doivent être disponibles pendant au moins 30 à 60 minutes après l'administration du produit.

Patient sous anesthésie

L'anesthésie générale peut être indiquée pour certaines interventions. Il faut toutefois tenir compte du risque d'augmentation de la fréquence de réactions indésirables en pareille circonstance.

Maladies cardiovasculaires

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive doivent être observés pendant plusieurs heures après la procédure afin de détecter les perturbations hémodynamiques différées, lesquelles peuvent être associées à une augmentation transitoire de la charge osmotique circulante.

Troubles du système nerveux central

Des événements neurologiques graves ont été observés à la suite d'une injection directe dans les artères cérébrales ou les vaisseaux alimentant la moelle épinière ou en angiocardigraphie, en raison d'un remplissage accidentel des carotides. Aucun lien de cause à effet avec l'agent de contraste n'a été établi, car l'état préexistant et les techniques procédurales subles par le patient sont en soi des facteurs de causalité.

Des cas d'encéphalopathie associée à l'emploi d'ioversol ont été signalés. L'encéphalopathie induite par le produit de contraste peut se manifester par des symptômes et des signes de dysfonctionnement neurologique tels que céphalée, perturbation visuelle, cécité corticale, confusion mentale, convulsions, perte de coordination, hémiparésie, aphasie, inconscience, coma et œdème cérébral. Les symptômes se manifestent généralement en quelques minutes à quelques heures après l'administration de l'ioversol

et se résolvent généralement en quelques jours.

Les facteurs augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique facilitent le passage du produit de contraste dans le tissu cérébral, ce qui peut entraîner des réactions du système nerveux central, par exemple une encéphalopathie.

Si une encéphalopathie liée au produit de contraste est suspectée, une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée et l'administration de l'ioversol ne doit pas être répétée.

Troubles de la coagulation

Les produits de contraste iodés non ioniques, dont OPTIRAY, inhibent moins la coagulation sanguine que les agents ioniques. Par conséquent, le recours à une technique d'administration intravasculaire méticuleuse s'impose afin de réduire au minimum le risque de thromboembolie. Il est recommandé de rincer fréquemment les cathéters angiographiques standard et d'éviter tout contact prolongé du sang avec un agent de contraste dans les seringues et les cathéters.

Des précautions extrêmes doivent être prises chez les patients connus pour présenter un myélome multiple et d'autres paraprotéïnémies, en raison du risque d'induire une insuffisance rénale transitoire ou fatale. En pareil cas, l'anurie qui s'est développée a graduellement entraîné l'urémie, l'insuffisance rénale et, ultimement, le décès. Une dose diagnostique minimale doit ainsi être employée et la fonction rénale, de même que le taux de précipitation de protéines myélomateuses dans l'urine, doivent être évalués pendant quelques jours après l'intervention. Une hydratation normale du patient doit être assurée, car la déshydratation peut entraîner la précipitation de protéines myélomateuses dans les tubules rénaux. Aucun traitement, y compris la dialyse, ne s'est montré efficace pour renverser cet effet.

Extravasation

loversol doit être injecté avec prudence pour éviter l'application perivasculaire. C'est particulièrement important chez les patients atteints d'une maladie artérielle ou veineuse grave. Toutefois, une extravasation importante de l'ioversol peut se produire, surtout en cas d'utilisation d'injecteurs électriques. En général, elle est tolérée sans lésion tissulaire importante en recourant à un traitement conservateur. Cependant, des lésions tissulaires graves (p. ex., nécrose) ont été signalées dans des cas rares, nécessitant un traitement chirurgical.

Fertilité

Les études expérimentales chez l'animal n'ont fait état d'aucun effet néfaste direct ou indirect quant à la fertilité chez l'humain. Il n'existe cependant pas d'études cliniques adéquates et bien contrôlées sur la fertilité.

Drépanocytose homozygote

Chez les patients atteints d'une drépanocytose homozygote, des agents hyperosmolaires comme l'ioversol peuvent affecter la falciformation des érythrocytes. Par conséquent, il est nécessaire de bien réfléchir aux conséquences avant d'administrer de tels agents par voie intra-artérielle aux patients atteints de drépanocytose homozygote.

Hypersensibilité

OPTIRAY est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'agent de contraste contenant de l'iode.

Le patient doit également être informé du fait que des réactions allergiques peuvent se développer jusqu'à plusieurs jours après l'administration; en pareil cas, un médecin doit être consulté immédiatement. L'apparition de réactions idiosyncrasiques graves a entraîné l'utilisation de plusieurs méthodes de pré-test. Toutefois, on ne peut se fier aux tests préalables pour prédire les réactions graves et ces tests peuvent eux-mêmes être dangereux pour le patient. Il est suggéré d'examiner soigneusement les antécédents médicaux en mettant l'accent sur l'allergie et l'hypersensibilité, avant d'injecter tout agent de contraste. Cela peut être plus précis que les tests préalables pour prédire les effets indésirables potentiels.

Des antécédents d'allergie ne constituent pas une contre-indication arbitraire à l'emploi d'un produit de contraste si un traitement diagnostique est jugé nécessaire, mais la prudence s'impose ([voir 2 Contre-indications](#)). Des mesures de réanimation appropriées doivent être immédiatement disponibles.

Un prémédicament contenant des antihistaminiques et des corticostéroïdes pour éviter ou minimiser les réactions allergiques devrait être envisagé. Les rapports indiquent que ce prétraitement ne prévient pas les réactions graves mettant la vie en danger, mais peut réduire à la fois leur incidence et leur gravité.

Neurologique

OPTIRAY, comme les autres produits de contraste, peut causer de graves séquelles neurologiques, notamment une paralysie permanente, à la suite d'une artériographie cérébrale ou d'une injection dans les vaisseaux irriguant la moelle épinière. L'injection d'un produit de contraste ne doit jamais avoir lieu après une administration de vasopresseurs, car ces derniers en renforcent considérablement les effets neurologiques.

Phéochromocytome

L'administration de substances radio-opaques aux patients présentant ou pouvant présenter un phéochromocytome ne doit se faire qu'avec extrême prudence et uniquement si, de l'avis du médecin, les avantages surpassent les risques. La quantité de substance radio-opaque injectée doit toutefois être réduite au minimum absolu. La tension artérielle doit être vérifiée au long de l'intervention et des mesures de traitement d'une crise hypertensive doivent être en place.

Reins

Il convient d'éviter les associations avec des médicaments néphrotoxiques. Si cela ne peut être évité, la surveillance biologique de la fonction rénale doit être accentuée. Il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, d'une maladie rénale et hépatique combinée, de diabète sucré, d'une drépanocytose homozygote, d'un myélome multiple ou d'une autre paraprotéïnémie, d'une anurie, particulièrement lorsque de fortes doses sont administrées. Des effets rénaux graves, y compris une insuffisance rénale aiguë, peuvent survenir chez ces patients. Bien que ni l'agent de contraste, ni la déshydratation n'aient été prouvés séparément comme étant les causes de l'insuffisance rénale, on suppose que la combinaison des deux pourrait être responsable. Le risque chez les patients ayant une fonction rénale affaiblie n'est pas une contre-indication à l'intervention :

toutefois, des précautions particulières, y compris le maintien d'une hydratation normale et une surveillance étroite, sont nécessaires.

Une hydratation efficace avant l'administration d'ioversol est essentielle et peut réduire le risque de lésion rénale. La déshydratation partielle est dangereuse et peut conduire à une insuffisance rénale aiguë.

Les patients présentant un taux de créatinine sérique supérieur à 3 mg/dl ne doivent pas subir d'urographie excrétrice ou d'autres traitements radiologiques, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques encourus. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale avancée, les produits de contraste iodés ne doivent être employés qu'avec prudence et seulement si cela s'avère essentiel, car l'excrétion de l'opacifiant est nécessairement réduite. L'emploi d'OPTIRAY est déconseillé dans les cas d'anurie ou d'oligurie grave. Éviter les associations avec des médicaments néphrotoxiques. Si cela ne peut être évité, la surveillance biologique de la fonction rénale doit être accentuée.

Effets indésirables cutanés sévères (SCAR)

Des réactions cutanées indésirables et sévères (SCAR) pourraient se manifester dans l'heure où les semaines suivant l'administration intravasculaire d'un agent de contraste. Ces réactions comprennent le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP) et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec réaction au médicament par une éosinophilie et des symptômes systémiques. La sévérité de la réaction peut augmenter et le délai d'apparition peut diminuer avec l'administration répétée d'un produit de contraste; les médicaments prophylactiques peuvent ne pas prévenir ni atténuer les réactions indésirables cutanées sévères. Éviter d'administrer OPTIRAY aux patients ayant des antécédents de réaction indésirable cutanée sévère à OPTIRAY.

Troubles thromboemboliques

Les patients atteints d'homocystinurie ne doivent pas, dans la mesure du possible, subir d'angiographie, en raison des risques possibles de thrombose et d'embolie.

Chez les patients atteints d'athérosclérose avancée, d'hypertension grave, de décompensation cardiaque, de sénilité, de thrombose cérébrale ou d'embolie, il convient de faire preuve d'une prudence particulière. Les réactions cardiovasculaires comme la bradycardie, l'élévation ou la chute de la tension artérielle peuvent être plus fréquentes.

Affections de la thyroïde

OPTIRAY est contre-indiqué chez les patients qui manifestent une hyperthyroïdie. La survenue de crises thyrotoxiques signalée chez des patients atteints d'hyperthyroïdie ou présentant un nodule thyroïdien autonome à la suite de l'administration intravasculaire d'opacifiants iodés indique qu'il convient d'évaluer soigneusement ce risque supplémentaire chez ces patients avant d'administrer tout agent de contraste.

Dysfonctionnement thyroïdien

L'utilisation d'un agent de contraste iodé peut provoquer des changements dans la fonction thyroïdienne de certains patients. Des cas d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie transitoire ont été rapportés chez des adultes et des enfants ayant reçu des produits de contraste iodés. Une diminution des taux de thyroxine

(T4) et de triiodothyronine (T3) ainsi qu'une augmentation du taux de TSH ont été observées chez les nourrissons, en particulier chez les prématurés, ayant été exposés à un agent de contraste iodé et ont persisté jusqu'à quelques semaines, voire jusqu'à plus d'un mois ([voir 8 Effets indésirables](#)). Individualiser la surveillance de la fonction thyroïdienne selon les facteurs de risque sous-jacents, surtout chez les nouveau-nés à terme et prématurés.

Angiographie cérébrale

L'angiographie cérébrale avec OPTIRAY doit s'accompagner de précautions chez les patients âgés ou ceux dont l'état clinique est précaire. En outre, des précautions s'imposent chez les patients atteints d'artériosclérose avancée, d'hypertension grave, de décompensation cardiaque, de sénilité, d'une thrombose cérébrale récente, d'embolie, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, de migraine récente, ou dans tout état où l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique est compromise. L'angiographie cérébrale avec OPTIRAY ne doit être employée chez ces patients que si l'examen est jugé nécessaire pour leur bien-être. Il est recommandé de surveiller étroitement l'apparition possible d'effets indésirables chez le patient.

Artériographie périphérique

Les injections intra-artérielles entraînent souvent une diminution modérée de la pression artérielle. Bien que ce phénomène soit généralement transitoire, la tension artérielle doit être contrôlée pendant les 10 minutes suivant l'injection.

L'injection d'OPTIRAY chez les patients présentant une maladie artérielle sévère (p. ex., thromboangéite oblitérante, athérosclérose sévère, ischémie, thrombose, obstruction importante) doit être effectuée avec une extrême prudence et uniquement en cas de nécessité absolue. **Le pouls doit se manifester dans l'artère dans laquelle se pratiquera l'injection.**

Artériographie coronarienne et ventriculographie gauche

Comme les risques sont plus importants si l'artériographie coronarienne est effectuée peu de temps après un infarctus du myocarde, il est recommandé d'attendre environ 4 semaines avant d'entreprendre cet examen après un diagnostic d'infarctus du myocarde. Un contrôle constant des patients par ECG et la prise de signes vitaux est requis tout au long de l'intervention. L'injection de volumes relativement importants de solutions hypertoniques (p. ex. produits de contraste) dans les cavités cardiaques peut provoquer d'importantes perturbations hémodynamiques. La prudence est de rigueur, en particulier chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque à son début, à cause du risque d'aggravation de leur état. L'hypotension doit être corrigée rapidement, car elle peut provoquer de graves arythmies.

Angiographie intra-artérielle par soustraction numérique

Outre les précautions générales déjà décrites, les risques et effets indésirables associés à l'IA-DSA sont ceux généralement liés à l'examen classique dans la zone d'un vaisseau donné.

Dans l'IA-DSA de l'aorte distale, il faut prendre grand soin d'éviter l'entrée d'une grande quantité de produit dans la branche aortique, ce qui aurait pour effet d'entraîner des effets nocifs au niveau des organes en aval. Les mouvements du patient, y compris la respiration et la déglutition, peuvent perturber l'enregistrement et entraîner une dégradation de l'image susceptible de compromettre le diagnostic.

Aortographie et artériographie viscérale

Éviter l'introduction d'un bolus volumineux dans une branche aortique. L'injection d'une trop forte dose d'OPTIRAY dans une branche aortique ou dans un tronc artériel (c.-à-d., irriguant des branches artérielles médullaires) ou un contact prolongé du produit de contraste concentré avec le tissu nerveux central ont été associés à des événements indésirables, parmi lesquels : nécrose mésentérique, pancréatite aiguë, infarctus rénal, nécrose tubulaire aiguë, arrêt rénal et complications neurologiques graves (p. ex. paraplégie et quadriplégie). Les affections qui peuvent contribuer à prolonger le temps de contact comprennent : une diminution de la circulation, une sténose aortique ou des occlusions partielles en aval du site d'injection, la compression abdominale, l'hypotension, l'anesthésie générale ou l'administration de vasopresseurs. Lorsque ces conditions existent ou surviennent, la nécessité de réaliser ou de poursuivre la procédure doit être soigneusement évaluée et la dose ainsi que le nombre d'injections répétées doivent être maintenus au minimum avec des intervalles appropriés entre les injections.

Augmentation du contraste dans l'imagerie par tomodensitométrie

Les patients souffrant du diabète sucré, d'une altération de la fonction rénale ou d'insuffisance cardiaque présentent un risque plus important de développer une insuffisance rénale aiguë à la suite de l'injection de fortes doses de produit de contraste, requis pour l'examen tomodensitométrique.

Des convulsions et d'autres complications neurologiques graves (p. ex., accident vasculaire cérébral) sont survenues chez des patients présentant des lésions cérébrales primaires ou métastatiques, une rupture de la barrière hémato-encéphalique ou un ralentissement de la circulation cérébrale à la suite de l'administration de supports radio-opaques contenant de l'iode pour améliorer l'imagerie TDM cérébrale.

Phlébographie

Outre les précautions générales décrites plus haut, une attention particulière s'impose lors d'une phlébographie dans les cas présumés de thrombose, de phlébite, de maladie ischémique grave, d'infection locale ou d'obstruction importante du système veineux.

Une extrême prudence est de mise pour éviter l'extravasation et une fluoroscopie est recommandée. C'est particulièrement important chez les patients atteints d'une maladie veineuse grave. Une extravasation significative d'OPTIRAY pourrait survenir. En général, elle est tolérée sans lésion tissulaire importante en recourant à un traitement conservateur. Cependant, des lésions tissulaires graves (p. ex., nécrose) dans des cas isolés nécessitant un traitement chirurgical ont été signalées.

Urographie excrétrice

Une fonction rénale adéquate doit être observée. La déshydratation n'améliorera pas la qualité du produit de contraste chez les patients présentant une insuffisance rénale et augmentera le risque de lésions rénales induites par le produit de contraste. L'examen ne doit pas être répété avant 72 heures au minimum, en raison du risque de lésions rénales supplémentaires.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

Dans les études animales, aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement

embryonnaire/fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal n'a été observé (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). Cependant aucune étude adéquate et bien contrôlée n'existe auprès de femmes enceintes. Il est fait état dans la documentation du fait que l'ioversol traverse le placenta, atteint les tissus fœtaux en petites quantités et s'affiche dans le tube digestif des nourrissons exposés après la naissance. De nombreux produits de contraste injectables traversent la barrière placentaire humaine et semblent s'acheminer passivement dans le tissu fœtal.

Les études de tératologie animale n'étant pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. Les examens radiologiques comportent un certain risque d'exposition fœtale.

La surcharge iodée transitoire suivant l'administration à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen se déroule après plus de 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, compte tenu de la réversibilité de l'effet et du bénéfice attendu pour la mère, l'administration isolée d'un produit de contraste iodé est justifiée si l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte a été soigneusement évaluée.

La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être étroitement surveillée pendant la première semaine de vie si un produit de contraste iodé a été administré à la mère pendant la grossesse.

7.1.2. Allaitement

Dans la mesure où les produits de contraste sont sécrétés dans le lait maternel, si l'administration d'OPTIRAY est considérée comme indispensable, l'allaitement doit être interrompu pendant au moins 48 heures après la procédure.

7.1.3. Enfants et adolescents

Pédiatrie (0-18 ans) : Certains patients pédiatriques présentent un risque plus élevé de réactions indésirables aux agents de contraste. C'est le cas notamment des patients qui présentent une sensibilité aux allergènes, y compris d'autres médicaments, qui sont asthmatiques, atteints d'insuffisance cardiaque, qui ont un taux de créatinine sérique supérieur à 1,5 mg/dl ou qui sont âgés de moins de 12 mois.

L'hypothyroïdie ou une suppression thyroïdienne transitoire pourrait se manifester après une exposition au produit de contraste.

Cet effet indésirable a été plus fréquemment observé chez les nouveau-nés et les prématurés, ou à la suite de procédures diagnostiques associées à de plus fortes doses. Cela peut également survenir chez les nouveau-nés dont la mère a reçu un produit de contraste iodé pendant la grossesse.

L'incidence de l'hypothyroïdie chez les patients de moins de 3 ans exposés à un produit de contraste iodé se situe de 1% à 15 % selon l'âge du sujet et la dose de l'agent de contraste iodé.

Précocité accrue, très faible poids à la naissance, prématurité et présence d'autres affections, comme en cas d'admission dans des unités de soins intensifs néonataux ou pédiatriques, et troubles cardiaques sont associés à un risque accru.

Comme ils ont souvent besoin de doses plus élevées de l'agent de contraste lors d'interventions cardiaques invasives, comme le cathétérisme et l'examen de tomodensitométrie (TDM), les enfants présentant des troubles cardiaques pourraient courir un plus grand risque.

Une attention particulière doit être accordée aux patients de moins de 3 ans, car un incident hypothyroïdien survenant en début de vie pourrait compromettre le développement moteur, auditif et cognitif, et exiger ainsi un traitement de substitution transitoire de la thyroxine (T4).

La fonction thyroïdienne doit être évaluée chez tous les patients de moins de 3 ans, de 7 à 10 jours, puis 1 mois après l'exposition à un produit de contraste iodé, en particulier chez les prématurés et les nouveau-nés. Si une hypothyroïdie est observée, la fonction thyroïdienne doit être surveillée selon le besoin, même en cas d'administration d'un traitement de substitution.

Nourrissons : Une diminution des taux de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) ainsi qu'une augmentation du taux de TSH ont été observées chez les nourrissons, en particulier chez les prématurés, ayant été exposés à un agent de contraste iodé et ont persisté jusqu'à quelques semaines, parfois même jusqu'à plus d'un mois (voir [8 Effets indésirables](#)). L'hypothyroïdie chez les nourrissons pourrait mener à un retard de croissance et de développement, y compris au plan mental, ce qui pourrait nécessiter un traitement. La fonction thyroïdienne des nourrissons exposés à un produit doit donc être analysée et contrôlée jusqu'à la normalisation de la fonction thyroïdienne.

7.1.4. Personnes âgées

(> 65 ans) : La tolérance aux médicaments chez les personnes âgées s'avère généralement diminuée. Ces patients peuvent avoir une réserve rénale réduite et un état de santé général précaire, et prendre des médicaments (p. ex., des β -bloquants) les rendant plus sensibles aux effets potentiellement dommageables des interventions nécessitant l'emploi de produits de contraste. Le recours à une telle intervention et les avantages qu'elle procure doivent être soigneusement évalués. La posologie doit demeurer très conservatrice.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

OPTIRAY est un produit de contraste iodé affichant un profil d'effets indésirables semblable à celui d'autres produits de contraste non ioniques. Des événements indésirables associés à l'utilisation d'un agent de contraste peuvent se produire avec OPTIRAY.

La plupart des effets indésirables qui surviennent après l'emploi d'OPTIRAY sont de forme légère à modérée; cependant, de graves réactions pouvant mettre la vie en danger ou fatales, la plupart étant d'origine cardiovasculaire, ont été signalées.

Bien que la plupart des effets indésirables surviennent assez tôt après l'administration du produit de contraste, certains d'entre eux peuvent se manifester tardivement et pourraient persister.

La fréquence des effets indésirables rapportée des produits de contraste est deux fois plus élevée chez les personnes ayant des antécédents d'allergie que dans la population générale. Les patients ayant des antécédents de réactions aux produits de contraste sont trois fois plus susceptibles de présenter des réactions indésirables.

L'injection d'OPTIRAY, au même titre que d'autres produits de contraste, est couramment associée à une sensation de chaleur et de douleur.

Les effets neurologiques graves ayant été associés à l'artériographie cérébrale comprennent l'accident vasculaire cérébral, les convulsions, l'amnésie, l'hémi-parésie, la perte du champ visuel, la cécité corticale, l'aphasie, la confusion, la désorientation, les hallucinations, le coma et le décès. Les réactions cardiovasculaires suivantes sont possibles : bradycardie, arythmie, modification de la tension artérielle générale et modifications de l'ECG.

Les effets indésirables observés pendant l'artériographie périphérique et l'IA-DSA peuvent être dus à un traumatisme pendant la procédure ou à l'injection du produit de contraste. Les effets indésirables rapportés avec l'utilisation de produits de contraste iodés comprennent : hypotension, douleurs des membres, spasmes artériels transitoires, thrombose provoquée par le produit de contraste, embolie, gangrène, perforation des vaisseaux, extravasation, hémorragies, formation d'hématomes accompagnée de tamponnade, atteinte de la moelle épinière, de nerfs et d'autres structures voisines de l'artère concernée, myélite transverse, thrombose, anévrisme disséquant, fistule artério-veineuse, détachement de plaques athéromateuses, injection sous-intimale, douleurs aux jambes et lésions rénales, notamment infarctus et nécrose tubulaire causés par le remplissage accidentel des artères rénales.

Les événements indésirables suivants sont survenus lors de l'administration d'agents de contraste intravasculaires iodés pour l'artériographie coronarienne : hypotension, choc, douleur angineuse, thrombose coronaire, infarctus du myocarde, arythmies cardiaques (bradycardie, tachycardie ventriculaire, bloc cardiaque, fibrillation ventriculaire), arrêt cardiaque et décès.

Des réactions indésirables sévères, en particulier l'arythmie, peuvent survenir plus fréquemment à la suite d'une injection au niveau de l'artère coronaire droite. Des décès ont été signalés. Les complications liées aux procédures comprennent : dissection des artères coronaires, déplacement de plaques athéromateuses, embolie causée par le cathéter, perforation des cavités du cœur ou des artères coronaires accompagnée de tamponnade, hémorragie et thrombose.

L'injection dans l'aorte du produit de contraste peut aussi être associée à certains événements indésirables : lésion à l'aorte et aux organes avoisinants, perforation de la plèvre, lésions rénales comprenant l'infarctus et la nécrose tubulaire aiguë avec oligurie ou anurie causés par un remplissage accidentel des artères rénales, hémorragie rétropéritonéale consécutive à l'approche translombaire, lésion à la moelle épinière et affection associée au syndrome de la myélite transverse. De graves complications neurologiques (paraplégie, par exemple) ont été rapportées à l'occasion chez des patients présentant une obstruction de l'artère aorto-iliaque ou fémorale, une compression abdominale, une hypotension, une hypertension ou ayant subi une rachianesthésie ou reçu des vasopresseurs pour augmenter le contraste des clichés.

Saignement, thrombose, embolie, thrombophlébite induite par le produit de contraste, gangrène et effets indésirables majeurs généralisés comptent parmi les complications associées à cette intervention.

Tous les effets indésirables observés avec l'administration intraveineuse d'OPTIRAY peuvent aussi survenir pendant l'urographie excrétrice.

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très strictes. En conséquence, la fréquence des effets indésirables observés lors des essais cliniques pourrait ne pas correspondre à celle observée dans la pratique et ne doit nullement être comparée à celle constatée lors d'essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et rapprocher les taux d'effets indésirables des médicaments en utilisation réelle.

Le tableau 3 présente une liste d'effets indésirables observés lors d'essais cliniques de phase II et III menés auprès de 1506 patients adultes ayant reçu diverses formulations d'OPTIRAY, en appui à la demande d'autorisation de mise sur le marché. Ces effets indésirables sont listés indépendamment de leur imputabilité directe au médicament ou à la procédure et sont codés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA (ver. 19.1).

Tableau 3 Effets indésirables des médicaments étudiés lors d'essais cliniques à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché

Système	Effets indésirables*
Affections cardiaques	Angine de poitrine Arythmie Bloc auriculo-ventriculaire complet Bradycardie Traumatisme vasculaire**
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges
Troubles oculaires	Cédème périorbitaire Vision floue
Troubles gastro-intestinaux	Nausée Vomissement
Troubles généraux et troubles au site d'administration	Sensation de chaleur Douleur Frissons Extravasation Cédème facial Hématome au point d'injection Malaise
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Pseudoanévrisme vasculaire
Affections musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif	Spasmes musculaires
Troubles du système nerveux	Aphasie Infarctus cérébral Vertiges Dysgueusie Mal de tête Paresthésie

Système	Effets indésirables*
	Présyncope
Affections psychiatriques	Désorientation Hallucination visuelle
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux Dyspnée Hypoxie Œdème laryngé Congestion nasale Œdème pulmonaire, éternuement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit Urticaire
Affections vasculaires	Spasmes artériels Bouffées vasomotrices Hypertension, hypotension

* Effets indésirables moins fréquents affichant une fréquence inférieure ou égale à 1 %.

** Effet indésirable sans équivalent privilégié dans le MedDRA, version 19.1

Les essais cliniques contrôlés concernant diverses formulations d'OPTIRAY et visant à appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché portaient sur 128 enfants ayant subi une angiocardioraphie, un examen de tomodensitométrie de la tête et du corps avec produit de contraste et un examen d'urographie excrétrice intraveineuse. Les effets indésirables signalés étaient les suivants : fièvre (1,6 %), nausées (0,8 %), spasmes musculaires (0,8 %), variation de la pression de la pression ventriculaire gauche (0,8 %).

8.2.1. Effets indésirables observés lors des études cliniques – enfants et adolescents

Aucune donnée disponible.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet.

8.3.1. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Sans objet.

8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

Le tableau 4 présente une liste d'autres effets indésirables observés pendant les études cliniques de phases II et III après la mise sur le marché d'OPTIRAY réalisées auprès de 2370 adultes. Ces effets

indésirables sont listés indépendamment de leur imputabilité directe au médicament ou à la procédure et sont codés selon les classes de systèmes d'organes MedDRA (ver. 19.1).

Tableau 4 Effets indésirables médicamenteux lors d'essais cliniques après la mise sur le marché

Système	Effets indésirables
Affections cardiaques	Bloc auriculo-ventriculaire Arrêt cardiaque Trouble cardiovasculaire Infarctus du myocarde Rythme nodal Palpitations Tachycardie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes
Troubles oculaires	Conjonctivite allergique (y compris irritation oculaire, hyperhémie oculaire, larmoiement accru, œdème conjonctival) Gonflement oculaire
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale Sécheresse buccale Dysphagie Hypersécrétion salivaire Œdème de la langue
Troubles généraux et troubles au site d'administration	Asthénie Douleur thoracique Fatigue Réactions au point d'injection (y compris douleur, érythème et hémorragie jusqu'à nécrose, en particulier après l'extravasation) Fièvre Sensation anormale Œdème Apathie
Infections et infestations	Rhinite
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Lésion cardiaque
Examens	Baisse de pression artérielle Hausse de pression artérielle Abaissement du segment S-T (ECG) Électrocardiogramme anormal
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose
Affections musculosquelettiques et troubles du tissu conjonctif	Dorsalgie Faiblesse musculaire

Troubles du système nerveux	Masse cervicale Syncope Somnolence Tremblements Perte de connaissance Hypoesthésie
Affections psychiatriques	Anxiété Agitation État confusionnel Hallucination
Troubles rénaux et urinaires	Urgence mictionnelle Lésions rénales aiguës. Polyurie Douleur rénale Rétention urinaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Hyperventilation Embolie pulmonaire Laryngospasme Obstruction laryngée (avec constriction de la gorge, stridor) Irritation de la gorge
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angio-œdème Hyperhidrose (y compris sueurs froides) Érythème Hyperhidrose Éruptions cutanées
Affections vasculaires	Phlébite Vasodilatation Vasospasme
Affections du système immunitaire	Réaction anaphylactoïde (hypersensibilité)

La fréquence cumulée des observations de nausée dans l'ensemble des études cliniques était de 1,3 %. Les essais cliniques contrôlés après l'autorisation des diverses formulations d'OPTIRAY portaient sur 183 patients en pédiatrie. La fièvre et les nausées sont restées les effets indésirables les plus souvent signalés à la suite de l'angiocardographie, de l'examen de tomodensitométrie de la tête et du corps avec produit de contraste et de l'examen d'urographie excrétrice intraveineuse.

Outre les effets indésirables susmentionnés, les effets suivants ont été signalés lors de l'utilisation d'OPTIRAY après sa mise sur le marché :

Troubles endocriniens : Les tests de la fonction thyroïdienne ont rarement indiqué la présence d'une hypothyroïdie ou d'une suppression transitoire de la fonction thyroïdienne après l'administration de produits de contraste iodés à des adultes et des enfants, y compris des nourrissons. Certains patients ont été traités pour l'hypothyroïdie.

Un dysfonctionnement thyroïdien a été observé chez des patients en pédiatrie âgés de 0 à 3 ans après l'administration d'agents radio-opaques iodés.

Troubles oculaires : Cécité corticale transitoire

Troubles généraux et troubles au site d'administration : Fièvre et réactions pyrexiques au site d'injection (éruption cutanée, érythème, œdème, induration, ecchymose, lésion nerveuse)

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique/hypersensibilité et réaction anaphylactoïde (manifestations légères à modérées telles que, entre autres, éruption cutanée, érythème, asthénie, pâleur, angio-œdème et œdème périphérique); choc anaphylactique et choc anaphylactoïde (avec défaillance d'organes et arrêt cardiorespiratoire pouvant être fatal); hypersensibilité de types I et IV

Troubles rénaux et urinaires : néphropathie toxique (p. ex., néphropathie induite par le produit de contraste), anurie, dysurie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme, laryngospasme, œdème pharyngé, arrêt respiratoire, asthme, dysphonie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP), érythème polymorphe (EP), réactions au médicament accompagné d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndrome DRESS), syndrome de Stevens Johnson (SJS) / nécrolyse épidermique toxique (TEN)

Les effets suivants peuvent survenir lors de l'emploi n'importe quel produit de contraste, y compris OPTIRAY :

Réactions de type allergique : apnée, éruptions bulleuses ou pléomorphes, cyanose, œdème de la glotte, éruptions érythémateuses, larmolement, purpura

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie

Affections cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, choc cardiogénique, insuffisance cardiovasculaire, thrombose coronarienne, cyanose

Troubles oculaires : cécité, larmolement accru

Affections gastro-intestinales : diarrhée

Troubles généraux et troubles au site d'administration : décès

Affections du système immunitaire : réactions de type allergique, réaction anaphylactique

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculosquelettique

Troubles du système nerveux : coma, convulsions, dysgueusie, hémiparésie, hémiplégie, dysfonction motrice, nystagmus, paralysie

Affections psychiatriques : confusion, photome, psychose, agitation

Troubles rénaux et urinaires : anurie, hématurie, oligurie, protéinurie, insuffisance rénale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée, œdème laryngé

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : purpura, éruptions érythémateuses

Affections vasculaires : collapsus circulatoire, crise hypertensive, choc hypotensif, thrombophlébite, vasodilatation, thrombose veineuse et artérielle

Effets liés au type d'intervention : spasme artériel, paralysie du plexus brachial consécutive à une injection dans l'artère axillaire, détachement de plaques athéromateuses, dissection de vaisseaux sanguins, ecchymose, nécrose tissulaire, hématome, hémorragie, atteinte de nerfs et d'organes environnants, perforation, rupture, thrombophlébite et thromboembolie

Population pédiatrique

Un dysfonctionnement thyroïdien a été observé chez des enfants âgés de 0 à 3 ans après l'administration d'agents radio-opaques iodés.

9. Interactions médicamenteuses

9.1. Interactions médicamenteuses graves

- Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsion, en particulier les dérivés de la phénothiazine (y compris ceux qui sont utilisés pour leurs propriétés antihistaminiques ou antinauséuses) ne doivent pas être employés avec OPTIRAY.

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune information disponible.

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction d'OPTIRAY avec les risques comportementaux individuels (p. ex., tabagisme, consommation de cannabis ou d'alcool) n'a pas été documentée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Metformine : Une insuffisance rénale aiguë a été associée à une acidose lactique chez des patients recevant de la metformine lors d'un examen radiographique impliquant l'administration parentérale de produits de contraste iodés.

Par conséquent, chez les patients diabétiques prenant de la metformine, l'examen doit être effectué et la prise de metformine doit cesser au moment de l'examen. L'emploi de metformine ne doit pas être

repris pendant 48 heures et ne doit être repris que si la fonction rénale/la créatinine sérique restent dans les limites normales.

Interleukine : La documentation mentionne que les patients ayant été traités par interleukine pourraient afficher un taux plus élevé d'effets indésirables : éruption cutanée, hypotension, oligurie et insuffisance rénale.

Diurétiques : En cas de déshydratation induite par les diurétiques, les patients présentent un risque accru d'insuffisance rénale aiguë, en particulier lors de l'utilisation de doses importantes du produit de contraste iodé.

Vasopresseurs : L'injection artérielle d'un produit de contraste ne doit pas être réalisée après l'administration de vasopresseurs, car ils peuvent renforcer considérablement les effets neurologiques.

Agents cholécystographiques oraux : Une toxicité rénale a été rapportée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique qui ont reçu des agents cholécystographiques, puis un produit de contraste intravasculaire. Par conséquent, l'administration d'un produit de contraste doit être reportée d'au moins 48 heures après la prise d'un agent cholécystographique par voie orale.

Aucun médicament ne doit être mélangé avec OPTIRAY (ioversol).

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction liée aux aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction liée aux plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Iode lié aux protéines, déterminations de l'iode radioactif

Les résultats des études sur l'absorption d'iode liée aux protéines et l'absorption d'iode radioactif, qui dépendent de l'estimation de l'iode, ne refléteront pas avec exactitude la fonction thyroïdienne jusqu'à 16 jours après l'administration de l'agent de contraste iodé. Toutefois, les tests de la fonction thyroïdienne qui ne dépendent pas des estimations de l'iode, p. ex., l'absorption de résine T3 et les tests de thyroxine totale ou libre (T4) ne sont pas affectés.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

L'injection intravasculaire d'OPTIRAY opacifie les vaisseaux dans lesquels circule le bolus d'agent de contraste, ce qui permet de les visualiser par radiologie.

À la suite d'une administration intraveineuse, l'augmentation de la densité du tissu non nerveux dépend de la présence d'iode dans les compartiments vasculaire et extravasculaire (extracellulaires). Cela est lié

au débit et à la quantité de produit de contraste administré, au débit sanguin, à la vascularité, à la perméabilité capillaire, à l'épanchement extravasculaire et à la filtration rénale.

10.2. Pharmacodynamie

A. Intravasculaire

Les concentrations sanguines maximales d'iode surviennent immédiatement après une administration intraveineuse rapide, puis diminuent rapidement lorsque le produit de contraste est dilué dans le volume plasmatique et se diffuse du système vasculaire dans les espaces extravasculaires. L'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration extravasculaire en iode est atteint en quelques minutes.

L'accroissement du contraste (l'augmentation de la différence de densité entre deux tissus adjacents) résulte d'une différence de concentrations vasculaire et extravasculaire d'iode entre les tissus normaux et anormaux, qui peut accentuer des différences inhérentes préexistantes dans la densité du tissu. Grâce à cet accroissement, une lésion pathologique pourrait afficher une augmentation ou une diminution de sa densité comparée au tissu normal environnant. Certaines lésions peuvent cependant demeurer ou devenir isodenses, ce qui en prévient la détection par rehaussement du contraste. Dans la plupart des cas, l'accroissement du contraste est maximal immédiatement après l'injection d'un bolus.

OPTIRAY peut être visualisé dans le parenchyme rénal dans les 30 à 60 secondes suivant une administration intraveineuse rapide. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, l'opacification des calices et des bassinets se manifeste en moins de 1 à 3 minutes, le degré de contraste maximal étant atteint au bout de 5 à 15 minutes.

En présence d'affections néphropathiques, en particulier lorsque la capacité d'excrétion a été altérée, le taux d'excrétion varie de façon imprévisible et l'opacification peut être retardée jusqu'à plusieurs heures après l'injection. Une insuffisance rénale grave pourrait entraver l'opacification diagnostique des voies urinaires et, selon le degré de l'insuffisance, des concentrations plasmatiques d'ioversol peuvent persister chez ces patients, de même que chez les nourrissons dont les reins ne sont pas complètement développés.

Dans des études prévoyant l'administration intracarotidienne, OPTIRAY (32 % I) a été comparé à l'iopamidol (33 % I), à l'iohexol (32 % I) et au diatrizoate (30 % I) chez 45 rats anesthésiés. Aucune de ces substances n'a démontré de dommages de la barrière hémato-encéphalique.

L'injection d'OPTIRAY s'accompagne généralement de moins de chaleur et de moins de douleur que celle des substances ioniques traditionnelles. Des études comparatives comportant l'emploi du diatrizoate ou de l'iothalamate ont démontré qu'OPTIRAY produit une sensation de chaleur et de douleur nettement moindre. L'iohexol et l'iopamidol, autres agents non ioniques, ont donné des résultats similaires à ceux obtenus avec OPTIRAY.

OPTIRAY a eu un effet moins marqué que le diatrizoate sur les paramètres électrocardiographique et cardiovasculaire. Comparativement au diatrizoate par exemple, l'effet produit était beaucoup moins marqué à l'égard de la bradycardie, de la tachycardie, des changements de l'onde T, de l'abaissement ou l'élévation du segment S-T et de l'hypotension.

B. Tomographie par ordinateur

Tomodensitométrie de la tête

À cause de la barrière hémato-encéphalique, le produit de contraste ne s'accumule pas dans le tissu cérébral normal pendant la tomographie cérébrale. L'augmentation de l'absorption des rayons X dans un cerveau normal est due à la présence du produit de contraste dans l'organe. Une lésion dans la barrière hémato-encéphalique, comme en présence de tumeurs malignes du cerveau, permet l'accumulation du produit de contraste dans le tissu interstitiel tumoral, tandis que le tissu cérébral sain adjacent ne retient pas le produit de contraste.

Une perfusion rapide de la dose administrée entraîne immédiatement un pic de la concentration sanguine d'iode (en l'espace de 15 à 120 secondes), cette concentration diminue ensuite rapidement dans les 5 à 10 premières minutes.

Des images diagnostiques du cerveau par accroissement du contraste ont été obtenues jusqu'à une heure après l'administration d'un bolus intraveineux.

Tomodensitométrie du corps

Pendant l'examen de TDM du corps, OPTIRAY passe rapidement de l'espace vasculaire à l'espace extravasculaire. L'augmentation de l'absorption des rayons X est fonction du flux sanguin, de la concentration du produit de contraste et de son extraction par le tissu interstitiel. L'accroissement du contraste est donc dû à la différence relative de diffusion extravasculaire entre le tissu sain et le tissu anormal, une situation différente de ce qui se produit dans le cerveau.

L'accroissement du contraste semble maximal immédiatement après la perfusion d'un bolus (de 15 à 120 secondes).

L'emploi d'une technique de balayage en continu (tomographie dynamique) pourrait augmenter le contraste des tumeurs et d'autres lésions, tels les abcès.

C. Généralités

OPTIRAY, comme les autres produits de contraste non ioniques, a un effet négligeable sur la coagulation sanguine (comme le montre une légère augmentation du temps de prothrombine et du temps de céphaline, ainsi qu'un retard d'agrégation plaquettaire) et ne possède pas les propriétés anticoagulantes des agents ioniques.

OPTIRAY provoque une hémolyse, une agrégation et une crénation des globules rouges en fonction de la concentration.

Des augmentations de plusieurs paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, LDH, bilirubine, créatinine et azote uréique du sang) considérées mineures du point de vue clinique ont été observées chez plusieurs patients à la suite de l'administration intravasculaire d'Optiray.

D. Effet sur la repolarisation cardiaque

Aucune étude QT approfondie n'a été menée.

10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'OPTIRAY chez les sujets normaux est conforme à un modèle ouvert à deux compartiments avec élimination de premier ordre (une phase alpha rapide de 6,8 minutes pour la distribution du médicament et une phase bêta plus lente de 92 minutes pour l'élimination du médicament). Au vu des courbes de clairance sanguine chez 12 volontaires sains (6 ayant recevant 50 mL et 6 recevant 150 mL d'OPTIRAY 320), la demi-vie biologique était de 1,5 heure pour les deux niveaux de dose, et aucune différence liée à la dose n'a été mise en évidence dans le taux d'élimination. L'excrétion urinaire a présenté une demi-vie moyenne de 118 minutes (105 à 156) à la suite d'une administration de 50 mL, et de 105 minutes à la suite d'une administration de 150 mL.

Distribution

OPTIRAY ne se lie pas de façon marquée aux protéines sériques ou plasmatiques de façon significative.

Métabolisme

OPTIRAY ne présente pas de métabolisme, de déiodation ou de biotransformation significatifs.

Élimination

Après une administration intravasculaire, OPTIRAY est excrété principalement par les reins. L'élimination fécale est de l'ordre de 3 à 9 %. Environ 50 % de la dose injectée est excrétée dans l'urine après 1,5 heure et 86 %, après 48 heures, tandis qu'environ 1,5 % est conservée, principalement par la thyroïde et le foie. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les nourrissons dont les reins ne sont pas complètement développés, la demi-vie d'élimination se prolonge. Chez les patients atteints de maladie rénale grave, l'excrétion est inexistante.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver le produit à température ambiante de 15 °C à 30 °C. Jeter toute portion inutilisée. L'immersion des seringues dans l'eau n'est pas recommandée. Ne pas restériliser les contenants de plastique afin de ne pas endommager les seringues. Conserver à l'abri de la lumière et du gel.

Partie 2 : Informations scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

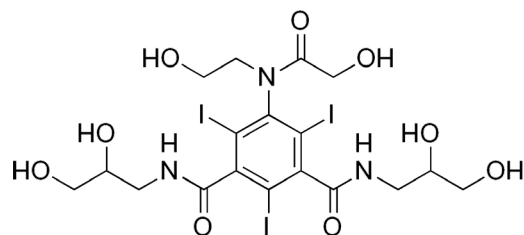
Substance médicamenteuse

Nom non exclusif de la (des) substance(s) médicamenteuse(s) : loversol

Nom chimique : N, N' – Bis(2,3-dihydroxypropyl)-5-[N-(2-hydroxyéthyl)-glycolamido]-2,4,6-triiodoisophthalamide

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_{18}H_{24}I_3N_3O_9$, 807.12

Structure (pour les produits biologiques)/Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Les formulations d'OPTIRAY sont des solutions aqueuses limpides, incolores à jaune pâle, stériles et apyrogènes. La cristallisation ne se produit pas à température ambiante.

Le pH des préparations d'OPTIRAY se situe entre 6,0 et 7,4. Il est ajusté avec de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium.

Tableau 5 Propriétés physicochimiques d'OPTIRAY :

	OPTIRAY 300	OPTIRAY 320	OPTIRAY 350
Teneur en ioversol (mg/ml)	636	678	741
Teneur en iode (mg/ml)	300	320	350
Osmolalité (mOsm/kg)	651	702	792
Viscosité (cP)			
25°C	8.2	9.9	14.3
37°C	5.5	5.8	9.0

14. Etudes cliniques

14.1. Etudes cliniques par indication

Veillez vous référer aux rubriques [8 Effets indésirables](#) et [10 Pharmacologie clinique](#).

14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Aucune information disponible

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Pharmacologie non clinique

La biodistribution, le métabolisme et l'excrétion d'OPTIRAY ont été évalués chez le rat et le chien après l'administration d'une dose intraveineuse de 0,2 et de 2,0 g d'iode/kg. Dans ces études, OPTIRAY marqué par échange isotopique à l'iode 125 I a été employé et la quantité de radioactivité a été mesurée dans les échantillons biologiques.

À la suite d'une injection intraveineuse de deux lots d'ioversol marqué à l'iode125I à raison de 0,2 et de 1,0 g d'iode/kg chez 12 rats (6 mâles et 6 femelles), la radioactivité a rapidement été excrétée, principalement dans l'urine. Deux mâles et deux femelles ont été sacrifiés après 2, 24 et 48 heures et la radioactivité a été mesurée dans les organes, l'urine et les fèces. Après 2 heures, 73 à 90 % de la radioactivité était excrétée. Après 24 heures, 91 % à 99 % de la dose injectée a été retrouvée dans l'urine et les fèces, et environ 1 % dans chacun des organes et des tissus inspectés (1,1 % dans la thyroïde, 0,5 % dans le foie). Cette expérience a été répétée avec 24 autres rats et les résultats obtenus ont été similaires.

À la suite d'une seule injection intraveineuse d'ioversol marqué à l'iode125 chez 12 beagles conscients (6 mâles et 6 femelles), la disparition de la radioactivité dans le compartiment sanguin présente une courbe bi-exponentielle typique avec une phase de distribution initiale dont la demi-vie est d'environ une à quatre minutes, suivie d'une phase d'élimination finale dont la demi-vie se situe aux alentours de 40 à 55 minutes. En moins de 48 heures, 86 % à 88 % de la radioactivité a été excrétée (principalement dans l'urine) et après 48 heures aucune rétention importante de la radioactivité n'a été observée dans les organes. La quantité excrétée dans les fèces était d'environ 3 % à 9 %. L'analyse du contenu urinaire par CLHP en phase inverse a démontré que toute la radioactivité était associée à l'ioversol, ce qui suggère que ce produit est excrété sous forme inchangée chez le chien.

Après injection intracisternale d'ioversol marqué à l'iode125 (240 mg/kg d'iode) chez 5 chiens beagle, 1 mâle et 4 femelles, l'activité a été mesurée dans le sang 5 minutes et a atteint un pic 3,9 heures après l'injection. La demi-vie d'élimination dans le sang était de 1,04 heure. Le produit était principalement excrété par la voie urinaire, 74 % de la dose ayant été récupérés dans l'urine dans un délai de 24 heures. Après 72 heures, environ 94 % de la dose injectée a été retrouvée dans l'urine et les fèces. Ainsi, l'élimination de l'ioversol injecté dans la citerne cérébello-médullaire était assez rapide et comparable à celle signalée pour l'iopamidol dans des études semblables.

Quatre beagles femelles ont reçu de l'ioversol et 4 autres de l'iopamidol. Le dosage des concentrations plasmatiques était effectué par CLHP et celui des concentrations de produit dans le liquide céphalo-rachidien et l'urine par spectrophotométrie U.V. Les deux produits de contraste étaient présents dans le plasma 15 minutes après l'injection. Les concentrations plasmatiques atteignaient un pic 56 minutes après. Les produits de contraste ont ensuite été rapidement éliminés du plasma, tandis que la demi-vie d'élimination était de 1,37 heure pour l'ioversol et de 1,23 heure pour l'iopamidol. L'excrétion urinaire de l'ioversol et de l'iopamidol était de 37 % et de 39 % respectivement après 2 heures et de 69 % et de 74 % après 6 heures. Les résultats indiquent que l'administration intrathécale des deux produits de

contraste est suivie d'une absorption rapide dans le plasma et d'une excrétion rapide dans l'urine. Les schémas d'absorption et d'élimination des deux produits par voie d'administration intracisternale sont identiques.

L'incubation d'ioversol a causé une hémolyse des hématies chez le chien, s'étendant de 0 % p/v (ioversol à 2,5 % d'iode) à 61 % p/v (ioversol à 18,5 % d'iode). La crénation (70 % à 100 %) des hématies ne s'est produite qu'avec des concentrations plus élevées d'ioversol (teneur en iode de 10 % et de 18,5 %). Les résultats de cette étude démontrent donc que l'ioversol est compatible avec les hématies du chien à des doses intravasculaires cliniquement représentatives. Il est probable qu'il soit aussi compatible avec les hématies du sang humain.

L'ioversol ne se lie pas aux protéines sériques ou plasmatiques de façon significative et ne subit pas de métabolisme, biotransformation ou de désiodation de façon importante. Chez l'homme, la liaison de l'ioversol aux protéines plasmatiques déterminée par chromatographie par perméation de gel est faible (de 9 % à 13 %), ce qui n'a aucune conséquence du point de vue clinique.

Les effets d'OPTIRAY sur la coagulation sanguine ont été comparés à ceux de l'iopamidol, de l'iohexol, du diatrizoate et de l'ioxaglate à des concentrations allant jusqu'à 32 mg/ml lorsqu'il était mélangé (à raison de 1:10 v/v) à du plasma prélevé auprès de volontaires humains. Les paramètres de coagulation ont été mesurés par des effets sur le temps de thromboplastine partielle activée, le temps de prothrombine et le temps de thrombine, et l'agrégation plaquettaire. Le temps de coagulation a augmenté en fonction de la concentration de chacun de ces produits de contraste.

Lorsque des différences importantes existaient, l'augmentation du temps de coagulation s'est révélée plus faible avec l'ioversol, l'iopamidol et l'iohexol qu'avec le diatrizoate, qui est un produit ionique. Les effets d'OPTIRAY sur les paramètres de la coagulation mesurés dans cette étude ne sont pas très différents de ceux de l'iopamidol et de l'iohexol. L'ioversol, l'iopamidol et l'iohexol inhibent moins l'agrégation plaquettaire que le diatrizoate ou l'ioxaglate. Ces résultats concordent avec ce qui est connu des propriétés anticoagulantes plus prononcées des produits ioniques comme le diatrizoate, comparés aux produits non ioniques.

La libération d'histamine par les mastocytes du péritoine chez le rat est significativement moindre ($p < 0,01$) avec l'ioversol, l'iohexol et l'iopamidol qu'avec l'amidotrizoate. Des hausses transitoires des taux d'ASAT, d'ALAT, de LDH, de bilirubine, de créatinine et d'azote uréique du sang ont été observées chez de nombreux humains, mais elles ne se sont pas révélées cliniquement importantes.

L'administration intracarotidienne d'une seule dose de 2 mL d'ioversol (28 % d'iode) à des rats anesthésiés, dont 6 par groupe de traitement (18 au total), s'est accompagnée d'une diminution de la tension artérielle moyenne de 26 %, comparativement à une augmentation de 3 % après la solution saline et d'une baisse de 46 % après le diatrizoate (28 % d'iode). La fréquence cardiaque a été réduite de 12 %, ce qui ne constitue pas une différence significative par rapport au groupe témoin ayant reçu la solution saline (-0,42 %); toutefois, la différence était significative comparativement au diatrizoate (-26 %). La fréquence respiratoire a augmenté de 7 %, une hausse négligeable par rapport au groupe témoin qui a reçu la solution saline, mais importante par rapport au groupe qui a reçu du diatrizoate (-93 %). L'incidence des arythmies sous ioversol était la même que sous sérum physiologique (2/6 rats). L'intégrité de la barrière hémato-encéphalique a été évaluée chez 18 rats (6 avec ioversol à 28 % d'iode, 6 avec diatrizoate à 28 % d'iode et 6 avec sérum physiologique) par injection intracarotidienne de pertechnétate de sodium (^{99m}Tc) une minute après l'administration de la substance d'essai, le

rapport de la concentration cerveau-sang de ^{99m}Tc ayant été déterminé une minute plus tard. Plus tard, l'indice de rétention du ^{99m}Tc était trois fois plus élevé au sein du groupe ayant reçu le diatrizoate de sodium que dans les deux autres groupes, ce qui démontre qu'OPTIRAY n'altère pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement au diatrizoate de sodium.

L'ioversol et l'iopamidol ont été injectés par voie intracisternale à 16 rates à raison de 60, 120, 240 ou 480 mg/kg d'iode (4 rates par concentration, 32 rates au total). Après l'injection, une alternance de sédation et d'hyperactivité a été observée pendant les premières heures. Les animaux s'étaient rétablis sans incident au lendemain. Deux des animaux ayant reçu de l'iopamidol à raison de 480 mg/kg d'iode ont eu de légères convulsions durant l'heure suivant l'administration, ce qui ne s'est pas produit dans le groupe ioversol. De légers grincements de dents ont été observés chez 3 animaux : 2 avec l'ioversol à 480 mg/kg d'iode et 1 avec l'iopamidol à 240 mg/kg d'iode. Une perte de poids liée à la dose a été observée durant une période de 48 heures suivant l'injection d'ioversol (4 rates sur 4) et d'iopamidol (2 rates sur 4), ce qui constitue une différence significative. Ces pertes de poids ne sont pas rares chez les animaux qui reçoivent un produit de contraste sous anesthésie générale. Ces résultats démontrent donc que l'ioversol n'est pas plus toxique que l'iopamidol administré par voie intracisternale chez le rat.

L'administration intrathécale d'ioversol à 30 % d'iode en injection unique de 0,2 mL/kg a été relativement bien tolérée par 3 singes cynomolgus. L'ioversol a toutefois provoqué la fibrillation musculaire et/ou des tremblements chez 2 animaux sur 3 durant l'heure suivant l'injection. Aucune crise convulsive ni activité préconvulsive n'a été observée. Aucun autre effet indésirable, aucun décès, ni aucun signe d'arachnoïdite adhésive n'a été noté à l'autopsie, 12 semaines après l'injection. Il ne semble donc pas que l'administration intrathécale d'OPTIRAY s'accompagne de toxicité aux doses indiquées ci-dessus par cette voie.

Effets cardiovasculaires

L'administration d'une seule injection en bolus d'ioversol (37 % d'iode) a entraîné un effet inotrope positif transitoire et de bradycardie dans une perfusion du cœur isolé de lapin. Avec l'injection intracoronarienne de 4,0 mL (la dose la plus élevée administrée dans cette étude), 5 des 6 préparations d'ioversol, 3 des 5 préparations d'iohexol et 4 des 6 préparations d'iopamidol ont provoqué la fibrillation. La cardiotoxicité coronarienne de l'ioversol observée dans cette étude s'est révélée semblable, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, à celle des deux autres produits de contraste non ioniques à usage radiologique, soit l'iohexol (35 % d'iode) et l'iopamidol (37 % d'iode). Les produits non ioniques, à la différence du diatrizoate (37 % d'iode), sont plus susceptibles de causer la fibrillation et l'augmentation de la force contractile du cœur à une dose de 4,0 mL, le diatrizoate ayant, pour sa part, entraîné plutôt une diminution marquée de ces paramètres qui varie en fonction de la dose administrée.

Les effets hémodynamiques de l'ioversol et de l'iopamidol à 37 % d'iode, de l'iohexol à 35 % d'iode et d'une association de diatrizoate de sodium/diatrizoate de méglumine à 37 % d'iode ont été comparés à la suite d'une injection intraveineuse de ces produits à 16 chiens anesthésiés par pentobarbital (4 animaux par composé). Les variations ont été notées comme étant minimales (1 % à 10 %), légères (11 % à 20 %), modérées (21 % à 30 %) ou marquées (> 30 %). Les produits non ioniques, aux doses de 1,2 et de 4 mL/kg, ont provoqué des perturbations minimales ou légères de la pression ventriculaire gauche, de la contractilité du myocarde, de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Le diatrizoate, en revanche, a entraîné une diminution marquée de la contractilité du myocarde et des pressions systolique et diastolique, de même que de la pression ventriculaire gauche. Par conséquent,

bien que les produits non ioniques n'aient provoqué que des modifications minimales ou légères des paramètres cardiovasculaires, le diatrizoate exerçait lui des effets distincts plus marqués. On peut donc conclure que les produits non ioniques causent moins de perturbations cardiovasculaires que les produits ioniques.

Les cardiotoxicités respectives de l'ioversol à 37 % d'iode et de l'association diatrizoate de sodium/diatrizoate de méglumine à 37 % d'iode ont été comparées à l'aide d'injections intraventriculaires gauches de 1 mL et de 3 mL, et d'injections intracoronariennes sélectives (gauche : 5 et 10 mL, droite : 5 et 8 mL) chez 16 chiens à thorax fermé anesthésiés par pentobarbital, soit à 4 animaux par substance. Chaque chien a reçu des doses de 1, 2 et 4 mL/kg. Comme précédemment, les perturbations observées ont été notées comme étant minimales (1 % à 10 %), légères (11 % à 20 %), modérées (21 % à 30 %) ou marquées (30 %). Trente secondes après une injection intraventriculaire de 3 mL/kg de diatrizoate, la pression artérielle a chuté de 46 mmHg (32 %), alors qu'une injection d'ioversol n'a provoqué qu'une chute de 23 mmHg (16 %). La chute de pression artérielle moyenne 30 secondes après une injection intracoronarienne a été, dans l'artère coronaire gauche, de -5 mmHg pour l'ioversol et de -22 mmHg pour le diatrizoate; dans l'artère coronaire droite, de -11,5 mmHg pour l'ioversol, et de -3 mmHg pour le diatrizoate. La chute de pression moyenne 15 secondes après l'injection a été, dans l'artère coronaire gauche, de -7,5 mmHg pour l'ioversol et de -22 mmHg pour le diatrizoate; dans l'artère coronaire droite, de -1,5 mmHg pour l'ioversol, et de -24 mmHg pour le diatrizoate. Ces effets sont donc considérés comme minimales ou légers dans le cas de l'ioversol, versus modérés dans le cas du diatrizoate. Une injection dans l'artère coronaire gauche de 10 mL d'ioversol a provoqué l'arythmie chez 1 chien sur 3, de même que chez 3 chiens sur 3 ayant reçu la même dose de diatrizoate. À la suite d'une injection dans l'artère coronaire droite de 5 mL, 3 chiens sur 3 ont eu une arythmie avec chacun des produits et l'un des chiens a présenté une fibrillation suivie d'un décès avec le diatrizoate. Deux chiens sur trois sont morts des suites d'une fibrillation après l'injection dans l'artère coronaire droite de 8 mL d'ioversol et 1 sur 3, après l'injection du même volume de diatrizoate dans l'artère coronaire droite. La fréquence des arythmies, qui comprenaient surtout des extrasystoles ventriculaires et de la fibrillation, a été semblable pour chaque composé. Aucun de ces effets toutefois n'a été observé chez l'humain avec l'ioversol, ni au cours des études cliniques, ni sur une période de 2 à 3 ans pendant laquelle il a été employé à travers le monde.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Dans une étude sur la souris, avec 150 m, 50 f, 20 contrôles salins et 20 contrôles non traités, dosé par voie intraveineuse de 16 à 22 g/kg, la DL50 était de 18,4 g/kg. Les souris ont manifesté une hypoactivité et une dépression respiratoire. Le foie présentait une inflammation granulomateuse chronique, avec nécrose dans le cas des deux concentrations les plus élevées.

Dans une étude chez le rat, avec 50 m, 50 f et 20 contrôles salins, dosée par voie intraveineuse de 14 à 18 g/kg, la DL50 était de 15 g/kg. Les rats ont montré une hypoactivité et une dépression respiratoire (la première s'est résorbée à 4 h et la seconde à ½ h). Une vacuolisation des tubules rénaux et des convulsions se sont produites chez 4 animaux sur 20.

Dans une étude sur le chien (beagle pur race), avec 6 m, 6 f, 4 contrôles non traités et 4 contrôles salins, dosé par voie intraveineuse de 3 à 12 g/kg, à la dose la plus élevée, on a observé des

tremblements, un léchage, une miction, des nausées, des vomissements et une hématurie (résolus en 30 minutes).

Dans une étude sur la souris, avec 48 m, 48 f et 64 souris dans le groupe témoin sous iohexol, dosée par voie intraveineuse de 3,0, 6,0 et 12,0 g/kg (mêmes doses dans le groupe témoin sous iohexol), 8 souris ont été sacrifiées aux jours 3, 7, 14, et 29 après administration et les signes d'hépatotoxicité ont été évalués à l'autopsie. Altérations dégénératives hépatiques importantes observées au microscope chez quelques-unes des souris de tous les groupes traités par l'ioversol et par l'iohexol. Inflammation sous-capsulaire granulomateuse observée chez 4,7 % des souris traitées par ioversol et chez 6,5 % des souris traitées par iohexol, très marquée à la dose de 12 g/kg d'iode. Vacuolisation dégénérative des hépatocytes ne s'étant produite qu'à cette dose et n'ayant été observée qu'au jour 3, avec une fréquence de 5/8 souris pour l'ioversol et 4/8 souris pour l'iohexol. Ces modifications n'étaient plus visibles après 29 jours. Il a été conclu que les deux produits de contraste présentaient une fréquence semblable de toxicité hépatique réversible chez 50 à 60 % des souris.

Effets EEG aigus de l'administration intracisternale de métrizamide, d'ioversol, d'iohexol et d'iopamidol chez le rat.

Toxicité subaiguë

Dans une étude sur le rat, avec 72 m, 72 f, 40 témoins non traités et 40 témoins sous sérum physiologique, dosés quotidiennement par voie intraveineuse à 0,2, 0,8 et 3,2 g/kg pendant 28 jours (avec observations de rétablissement à 56 jours), des changements microscopiques consistant en une vacuolisation rénale minimale à modérée liée aux doses de 0,8 et 3,2 g/kg/jour ont été observés. À la dose plus faible ou après une période de récupération de 28 jours et de 56 jours, aucune vacuolisation rénale n'a été observée. Il a été conclu que la toxicité de l'ioversol est faible.

Chez le chien (beagle pure race), avec 30 m, 30 f, 12 témoins non traités et 12 témoins sous sérum physiologique, dosé quotidiennement par voie intraveineuse à 0,2, 0,8 et 3,2 g/kg pendant 28 jours, des vomissements liés à la dose ont été observés pendant la période de dosage de l'étude. Vacuolisation des hépatocytes légère chez 4 chiens sur 8 à 3,2 g/kg/jour d'iode. Ces vacuolisations n'ont pas été observées à la fin d'une période de récupération de 8 semaines.

Génotoxicité

Deux études *in vitro* visant à évaluer les anomalies chromosomiques que pourrait provoquer l'ioversol ainsi que son pouvoir mutagène ont démontré qu'à des doses de 0,1 à 150 mL par préparation, les solutions d'ioversol (32 % d'iode p/v) ne présentent pas d'activité mutagène. L'incubation avec l'ioversol (32 % d'iode) n'a pas entraîné de transformations chez *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, ni dans les cellules de lymphome chez la souris, que ce soit en présence ou en l'absence d'activation métabolique du foie de rat induit par Arochlor® 1254). De plus, l'ioversol n'a pas induit d'anomalies chromosomiques dans une culture de cellules ovariennes de hamster chinois *in vitro*, que ce soit en la présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Cancérogénicité

Aucune information disponible

Toxicologie – Reproduction et développement

L'ioversol a été administré par voie intraveineuse à 3 groupes de 30 rates à raison de 0,2, 0,8 et 3,2 g/kg d'iode une fois par jour à partir du 7^e jour de la gestation jusqu'au 17^e jour. Les portées plus grandes dans les groupes évalués (quoique non significatives) ont été attribuées à un taux d'implantation plus élevé. L'ioversol a eu tendance à provoquer une diminution du poids fœtal dépendante de la dose, diminution significative en comparaison avec les groupes témoins, mais non significative versus les autres groupes traités. Une réduction en fonction de la dose du nombre de petits par portée et du taux d'implantation a également été notée, de même qu'un taux plus élevé de mortalité chez les ratons. Une augmentation non significative reliée à la dose du nombre de fœtus présentant des malformations squelettiques a été notée. La fréquence moyenne de malformations et d'anomalies viscérales observée au sein des groupes n'était pas fonction de la dose administrée.

L'administration intraveineuse quotidienne d'ioversol à 3 groupes de 20 rats mâles Sprague-Dawley 9 semaines avant l'accouplement et pendant cette période n'a eu aucun effet négatif sur la capacité d'accouplement.

L'administration intraveineuse quotidienne d'ioversol à 3 groupes de 30 rates Sprague-Dawley à des doses de 0,2, 0,8 et 3,2 g/kg d'iode 2 semaines avant l'accouplement et pendant la période d'accouplement, la période gravidique et l'allaitement n'a pas affecté la durée de la gestation, le nombre d'embryons perdus avant et après la nidation, la taille ainsi que le poids corporel moyen de la portée. Aucun effet indésirable relié au traitement n'a été noté sur les descendants de première et de deuxième génération. Bien qu'une dose d'ioversol à raison de 3,2 g/kg d'iode n'ait pas entraîné d'effets secondaires dans cette étude, tremblements, comportements de langueur et polypnée ont été observés à la suite d'une administration de 4,8 g/kg d'iode. L'ioversol à raison de 3,2 g/kg/j d'iode a entraîné chez les animaux une diminution de la consommation de nourriture qui n'a été statistiquement significative qu'à partir des jours 1 à 6 du post-partum. Un léger retard dans le gain pondéral a également été noté vers la fin de la gestation. En outre, à cette dose la plus élevée, la taille de la portée a diminué. Le poids moyen des ratons était aussi plus petit, ce qui a entraîné une réduction du poids moyen de la portée du jour 4 au jour 21 du post-partum. Il a donc été conclu que l'ioversol ne provoque pas d'effets indésirables significatifs chez la mère ou chez ses petits aux doses de 0,2 ou de 0,8 g/kg/jour d'iode, ni sur le développement des descendants de la première génération.

L'ioversol a été administré par voie intraveineuse à trois groupes de lapines enceintes (54 au total) à raison de 0,2, 0,8 et 3,2 g/kg/jour d'iode pendant les jours 6 à 18 de la gestation. Ce traitement a été bien toléré par les animaux en cours de gestation. Aucune anomalie viscérale ou squelettique reliée à la dose n'a été observée chez les fœtus provenant de mères sacrifiées au 29^e jour de la gestation.

Toxicité juvénile

Aucune information disponible.

Toxicologie particulière

Aucune information disponible.

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

loversol injectable

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **OPTIRAY®**. Il peut s'agir de vous-même ou d'une personne dont vous vous occupez. Veuillez lire attentivement ces informations. Conservez-les, car vous pourriez avoir besoin de la relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**OPTIRAY®**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

- POUR USAGE INTRA-ARTÉRIEL ET INTRAVEINEUX UNIQUEMENT
- L'injection accidentelle de produits comme OPTIRAY dans l'espace autour de la moelle épinière (administration sous-arachnoïdienne) présente des risques. Cela peut causer :
 - le décès,
 - des mouvements incontrôlables du corps (convulsions ou crise d'épilepsie),
 - une hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau);
 - un état d'inconscience prolongé (coma),
 - l'incapacité de bouger (paralysie);
 - un œdème de la zone voisine de la moelle épinière (arachnoïdite),
 - une défaillance rénale (insuffisance rénale aiguë),
 - un arrêt cardiaque (le cœur cessant de battre),
 - un début de décomposition musculaire (rhabdomyolyse),
 - une élévation de la température corporelle (hyperthermie); et
 - un gonflement du cerveau (œdème cérébral).

À quoi sert OPTIRAY® :

- OPTIRAY est un produit utilisé en imagerie pour visualiser les vaisseaux sanguins, le compartiment du cœur, le cerveau, les parties du corps, les reins et la vessie.

Comment fonctionne OPTIRAY® :

OPTIRAY est un produit de contraste à base d'iode qui opacifie les vaisseaux et crée un contraste entre les tissus pour permettre leur visualisation à la radiographie. Après l'injection d'OPTIRAY, votre médecin capturera une image de la région à examiner. La différence de contraste apparente dans les tissus l'aidera à établir le diagnostic.

Les ingrédients d'OPTIRAY® sont :

Ingrédients médicinaux : ioversol

Ingrédients non médicinaux : édétate de calcium disodium USP, acide chlorhydrique NF, hydroxyde de sodium NF, chlorhydrate de trométhamine, trométhamine USP.

OPTIRAY® se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Fioles : 300 mg/ml d'iode, 320 mg/ml d'iode et 350 mg/ml d'iode.

Seringues préremplies : 300 mg/ml d'iode, 320 mg/ml d'iode et 350 mg/ml d'iode.

N'utilisez pas OPTIRAY® dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique aux agents de contraste contenant de l'iode (comme OPTIRAY) ou à tout ingrédient entrant dans la préparation ou à tout composant du contenant.
- Vous présentez une hyperthyroïdie symptomatique

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser OPTIRAY®, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- avez déjà fait une réaction à un produit de contraste ou avez des antécédents de sensibilité à l'iode;
- avez des problèmes cardiaques ou cardiovasculaires, notamment l'hypertension, l'athérosclérose ou des blocages;
- êtes atteint d'un phéochromocytome (tumeur de la glande surrénale), d'un myélome multiple (cancer) ou d'une drépanocytose;
- avez des problèmes rénaux ou ont une condition qui interrompt la production d'urine (anurie ou oligurie);
- souffrez de troubles hépatiques;
- êtes atteint de diabète sucré;
- souffrez d'homocystinurie, un trouble héréditaire qui empêche l'organisme de traiter certains acides aminés
- avez des capacités mentales réduites (démence);
- avez récemment eu des problèmes avec la barrière hémato-encéphalique, par exemple des embolies, des saignements dans le cerveau, des migraines;
- pourriez être enceinte; S'il y a lieu de recourir à OPTIRAY durant votre grossesse, votre médecin vous parlera des avantages et des risques que cela implique.
- allaitez. Les produits de contraste étant sécrétés dans le lait maternel, l'allaitement devra être interrompu pendant au moins 48 heures après la procédure.

Autres mises en garde :**Fonction thyroïdienne**

Les produits de contraste contenant de l'iode, tels qu'OPTIRAY, peuvent parfois modifier la fonction de la thyroïde, tant chez l'adulte que chez le nourrisson, ce qui pourrait entraîner les symptômes suivants : Cela peut causer :

- hypothyroïdie (c.-à-d., faible taux sanguin d'hormones thyroïdiennes);
- ou hyperthyroïdie (c.-à-d., taux sanguin élevé d'hormones thyroïdiennes)

Fonction thyroïdienne chez le nourrisson

Les produits de contraste contenant de l'iode peuvent provoquer chez le nourrisson, en particulier chez le prématuré ou chez les nourrissons dont la mère a reçu un produit de contraste contenant de l'iode pendant sa grossesse, une hypothyroïdie qui pourrait :

- persister pendant plusieurs semaines, parfois même jusqu'à plus d'un mois après le traitement;
- compromettre la croissance et le développement;
- compromettre la croissance mentale;
- exiger un traitement;
- provoquer des symptômes tels que :
 - fatigue, essoufflement, ralentissement de la fréquence cardiaque;
 - perte d'appétit, sensation de froideur, prise de poids;
 - raideur musculaire.

Si vous ou votre nourrisson éprouvez ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

Votre médecin pourrait recommander des analyses de sang pour votre nourrisson après le traitement afin de surveiller son taux sanguin d'hormones thyroïdiennes.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les nausées ou les allergies (comme les dérivés de la phénothiazine) ne doivent pas être utilisés avec OPTIRAY.

Les produits suivants pourraient également interagir avec OPTIRAY® :

- agents de contraste à la phénothiazine
- agents de contraste cholécystographiques
- metformine
- interleukine;
- diurétiques;
- vasopresseurs.
- tests de la fonction thyroïdienne. La précision de certains tests de la fonction thyroïdienne peut être affectée jusqu'à 16 jours après l'administration d'OPTIRAY

Comment utiliser OPTIRAY® :

- OPTIRAY sera toujours administré à l'hôpital ou dans un milieu semblable. Il ne vous sera administré que sous la supervision d'un professionnel de la santé compétent et formé à l'intervention à effectuer.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la quantité d'OPTIRAY à administrer. La dose administrée sera établie en fonction du type d'intervention.

Surdose :

Le surdosage affecte principalement les poumons, le système cardiovasculaire et le système nerveux central.

Si vous pensez que vous, ou la personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'OPTIRAY, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'OPTIRAY® :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez OPTIRAY. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- perception de bruit ou de bourdonnements dans les oreilles;
- inflammation ou infection des yeux, production anormale de larmes;
- sécheresse buccale, difficulté ou gêne à déglutir, diarrhée;
- faiblesse physique anormale, douleurs abdominales, mal de dos, fatigue, douleur au point d'injection, fièvre, nausées;
- toux, congestion nasale, éternuements, irritation et inflammation nasale;
- somnolence, contraction et relaxation musculaires involontaires, anxiété;
- altération du sens du goût;
- raideur, difficulté à coordonner les mouvements musculaires, mouvements involontaires des yeux;
- envie d'uriner, mictions plus importantes que d'habitude;
- démangeaisons, rougeur accrue de la peau, transpiration excessive, éruption cutanée.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique ; difficulté à déglutir ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			X
Troubles cardiaques (problèmes au niveau du cœur) : inconfort thoracique, essoufflement, faiblesse, changement du rythme cardiaque, évanouissement, absence de pouls, arrêt de la respiration, perte de conscience			X
Hypothyroïdie (activité insuffisante de la thyroïde) : Gain de poids, fatigue, chute des cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, menstruations plus abondantes que la normale ou irrégulières, hypertrophie de la glande thyroïde.		X	
Insuffisance rénale (problèmes rénaux graves) : confusion; démangeaisons ou éruptions cutanées; gonflement du visage et des mains; gonflement des pieds ou des chevilles; mictions peu abondantes ou absentes; prise de poids.			X
Troubles neurologiques (problèmes du cerveau et des nerfs) : maux de tête, troubles visuels, perte de la vision, confusion, crises d'épilepsie, perte de la coordination, faiblesse d'un côté du corps, perte de la			X

Effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
capacité à bouger (paralysie), difficulté à parler ou à comprendre les autres, perte de conscience.			
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans le poumon) : douleur thoracique qui peut augmenter en cas de respiration profonde, toux, expectorations sanglantes, essoufflement			X
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, symptômes grippaux, cloques et desquamations qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort dans la poitrine, sensation de soif, mictions moins fréquentes et moins abondantes			X
Accident vasculaire cérébral : Engourdissement ou faiblesse soudaine d'un bras, d'une votre jambe ou du visage, surtout si ce n'est que d'un côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; sensation soudaine d'étourdissement ou maux de tête graves et soudains sans cause connue.			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des 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 indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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 :

Conserver le produit à température ambiante de 15 °C à 30 °C. Jeter toute portion inutilisée. Conserver à l'abri de la lumière et du gel. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OPTIRAY® :

- Parlez-en 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 patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web de l'importateur (www.methapharm.com) ou en composant le 1-800-287-7686.

Le présent feuillet été rédigé par Liebel-Flarsheim Company LLC, 8800 Durant Road, Raleigh, Caroline du Nord, 27616 USA

Date d'approbation : 21 août 2025