

Cyclolux®

Composition

Principes actifs

Acidum gadotericum (DOTA-Gd) ut meglumini gadoteras

Excipients

Megluminium, tetraxentanum (DOTA), aqua ad iniectabile

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable pour l'administration intraveineuse.

Cyclolux contient : Acide gadotérique (Gd-DOTA) 279,3 mg sous forme de gadotérate de méglumine équivalent à 0,5 mmol/ml de Gd.

	10 ml	15 ml	20 ml	60 ml	100 ml
Gd-DOTA [g]	2,793	4,190	5,586	16,759	27,932

Indications/Possibilités d'emploi

Pour rehausser le contraste de structures de localisation crânienne, spinale et du corps entier chez l'adulte et l'enfant en imagerie par résonance magnétique (IRM). Pour l'examen vasculaire avec l'angiographie par résonance magnétique avec injection de produit de contraste.

Cyclolux ne doit être utilisé que lorsque le diagnostic est nécessaire et que ce diagnostic ne peut pas être obtenu par imagerie par résonance magnétique (IRM) sans rehaussement de contraste.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La dose plus faible permettant un rehaussement de contraste suffisant à des fins diagnostiques doit être utilisé.

La dose de 0,2 ml par kg de poids corporel (= 0,1 mmol Gd/kg PC) est généralement suffisante aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant pour répondre au diagnostic. Le produit de contraste non dilué doit être administré en injection intraveineuse stricte, à température ambiante et sous contrôle médical.

Redosage

Dans le diagnostic du système nerveux central, des dosages plus élevés jusqu'à 0,3 mmol Gd/kg de poids corporel soit 0,6 ml/kg de poids corporel peuvent s'avérer nécessaires.

Dans certains cas, par exemple pour des lésions peu contrastées ou dans le cas de tumeurs cérébrales, une deuxième injection de 0,2 mmol Gd/kg de poids corporel, soit le double de la dose initiale, appliquée dans un délai maximal de 30 minutes après la posologie normale, peut apporter une valeur diagnostique supplémentaire. Ce redosage est limité à des cas où le diagnostic attendu peut être décisif pour la thérapie.

La posologie plus élevée ne doit pas être appliquée lors d'une insuffisance rénale importante (clairance de créatinine <30 ml/min/1,73m²) (cf. « *insuffisance rénale* »).

Aucune étude ni aucune donnée ne sont disponibles sur l'efficacité ni sur la tolérance lors de l'utilisation du redosage chez l'enfant.

Imagerie vasculaire

La dose de 10 à 20 ml de Cyclolux (= 0,1-0,2 ml/kg PC = 0,05-0,1 mmol Gd/kg PC) est généralement suffisante chez l'adulte pour l'exploration d'une zone vasculaire placée dans un champ de vue avec l'apport de l'angiographie par résonance magnétique. Pour la représentation de plusieurs champs de vue (élargissement de la zone vasculaire explorable) ou pour l'amélioration de la qualité de l'image, il est parfois nécessaire de pratiquer une administration i.v. séquentielle répétée de 0,1-0,2 ml/kg PC (= 0,05-0,1 mmol Gd/kg PC). Le pic de gadolinium peut être avantageusement allongé et placé si possible dans l'espace K central au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 0,9% (30-60 ml) injectée immédiatement après. L'utilisation d'un injecteur automatique facilite une administration standardisée du produit de contraste et des solutions auxiliaires, ainsi qu'une adaptation à l'imagerie rapide. Des séquences d'écho de gradient rapides pondérées en T1 sont recommandées pour la réussite de l'angiographie par IRM.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Cyclolux ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml/min/1,73m²) qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si les informations diagnostiques sont indispensables et ne peuvent être obtenues au moyen d'une IRM sans rehaussement de contraste. S'il est nécessaire d'administrer Cyclolux, la dose ne doit pas excéder 0,1 mmol/kg de poids corporel et ne doit pas être répétée pendant une durée de 7 jours.

En principe, les directives générales d'hygiène s'appliquant aux solutions stériles doivent être respectées lors de l'administration de produits de contraste (voir « *Remarques particulières* »).

Nourrissons, enfants

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez le nouveau-né jusqu'à l'âge de 4 semaines et chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an, Cyclolux ne doit être administré à ces patients qu'après un examen approfondi de la situation et à une dose n'excédant pas 0,1 mmol/kg de poids corporel. Au cours de l'examen, il ne faut pas administrer plus d'une dose et ne pas la répéter pendant au moins 7 jours.

Cyclolux n'est pas recommandé pour l'angiographie chez les enfants de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité dans cette indication.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Utiliser avec prudence chez les sujets âgés.

Contre-indications

Hypersensibilité connue au Gd-DOTA ou à d'autres complexes de gadolinium non spécifiques hydrosolubles. Les précautions habituelles concernant tout examen IRM doivent être prises.

Ne pas injecter par voie sous-arachnoïdienne (ou épidurale).

Mises en garde et précautions

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ou anaphylactoïdes avec des réactions cardiovasculaires de choc mettant dans certaines circonstances le pronostic vital en danger, des œdèmes du larynx ou des bronchospasmes au niveau respiratoire, des symptômes abdomino-pelviens, des urticaires, des angioœdèmes ou des troubles neurologiques peuvent survenir indépendamment de la dose administrée également avec des produits de contraste à base de gadolinium.

C'est pourquoi les conditions requises pour le traitement d'urgence en personnel soignant et en matériel (entre autres oxygène, adrénaline ou autres médicaments en fonction de la comédication, matériel de perfusion, possibilités d'intubation et de respiration artificielle) doivent être assurées avant chaque examen.

La connaissance de toutes les mesures d'urgence est une nécessité absolue. Un abord veineux doit donc être maintenu pendant la totalité de l'examen. Tenir compte notamment des conditions particulières dans un appareil d'IRM (accessibilité difficile au patient, danger de champs magnétiques très élevés).

Le patient devra être surveillé pendant au moins 30 à 60 minutes après l'administration du produit de contraste, car l'expérience a montré que la plupart de toutes les réactions graves surviennent pendant ce délai (voir «Effets indésirables»). Toutefois, comme avec d'autres produits de contraste, l'apparition de réactions tardives (jusqu'à 7 jours) ne peut être exclue.

Les patients avec une prédisposition allergique, de l'asthme ou des antécédents connus de réactions aux produits de contraste ont un risque plus élevé de développer une réaction sévère. Avant l'injection

de tout produit de contraste, le patient doit être interrogé à la recherche d'antécédents d'allergie, (par ex. rhume des foies, sensibilité aux produits de contraste, urticaire), asthme ou sur d'autres facteurs de risque. L'injection de Cyclolux peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. La décision d'administrer Cyclolux à ces patients aura lieu après une soigneuse évaluation du rapport bénéfice/risque.

L'utilisation de produits de contraste à base d'iode a mis en évidence une apparition plus prononcée de réactions d'hypersensibilité chez les patients prenant des bêta-bloquants, spécialement lorsqu'un asthme bronchique est présent. Ces patients ne répondent vraisemblablement pas à un traitement par agonistes bêta-adrénergiques administré contre les réactions d'hypersensibilité.

L'examen doit avoir lieu sous surveillance médicale. Afin qu'un traitement spécifique puisse être rapidement effectué en cas d'effets secondaires, un accès par voie veineuse devra être maintenu pendant tout l'examen.

Insuffisance rénale

Avant l'administration de Cyclolux, il est recommandé de vérifier la présence d'une insuffisance rénale chez tous les patients.

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés après injection de certains produits de contraste contenant du gadolinium chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère aiguë ou chronique (clairance de la créatinine $< 30\text{ml/min/1,73m}^2$).

Les patients devant bénéficier d'une transplantation hépatique sont particulièrement à risque, car l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë est élevée dans ce groupe. Etant donné qu'il est possible que des cas de FNS surviennent avec Cyclolux, ce produit ne doit être administré aux patients présentant une insuffisance rénale sévère ou durant la période pré ou post-opératoire d'une transplantation hépatique qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque et que si le diagnostic ne peut être obtenu par d'autres moyens que l'IRM avec injection de gadolinium. Il faut suivre les posologies spécifiques lors d'insuffisance rénale ou de maladie des reins évalués à partir de l'anamnèse.

La réalisation d'une hémodialyse peu de temps après l'administration de Cyclolux pourrait faciliter l'élimination de ce produit de l'organisme. Il n'est pas établi que l'instauration d'une hémodialyse puisse prévenir ou traiter la FNS chez les patients qui ne sont pas hémodialisés.

Sujets âgés

L'élimination rénale de l'acide gadotérique pouvant être altérée chez les patients âgés, il est particulièrement important de rechercher un dysfonctionnement rénal chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Nourrissons, enfants

En raison de l'immaturation de la fonction rénale chez jusqu'à l'âge de 12 mois l'acide gadotérique ne doit être administré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

Système nerveux central

Comme pour d'autres produits de contraste à base de gadolinium, une prudence particulière est recommandée chez les patients dont le seuil convulsif est bas. Des mesures de précaution comme une surveillance étroite doivent être prises. Toutes les mesures nécessaires au traitement d'une convulsion doivent être prêtes.

Extravasation

Veiller à une injection intraveineuse stricte. En cas d'extravasation, des réactions d'intolérance locale peuvent se manifester, nécessitant des soins locaux.

Interactions

Aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été menée jusqu'à ce jour. En raison de la possibilité de réactions allergiques ou allergoïdes il faut considérer la prise des médicaments tels que bêtabloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion à l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine qui pourraient impacter la compensation cardiovasculaire ou le traitement d'urgence.

Grossesse, Allaitement

Les produits de contraste à base de gadolinium peuvent traverser la barrière placentaire et entraîner une exposition du fœtus. Chez l'être humain, les données cliniques disponibles ne suffisent pas pour établir de manière définitive un lien entre produits de contraste à base de gadolinium et conséquences nuisibles pour le fœtus.

Grossesse

Les produits de contraste contenant du gadolinium peuvent traverser le placenta et entraîner une exposition fœtale. Seules des données cliniques insuffisantes sont disponibles chez l'homme, de sorte qu'aucune évaluation concluante du lien entre les agents de contraste contenant du gadolinium et les conséquences nocives pour le fœtus n'est possible.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'acide gadotérique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la

reproduction (voir «Données précliniques»). Cyclolux ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne nécessite l'administration de l'acide gadotérique.

Allaitement

L'expérimentation animale a mis en évidence une faible sécrétion dans le lait maternel (<1%). Les études effectuées chez l'animal ont démontré une très faible excrétion des produits de contraste contenant du gadolinium dans le lait maternel (voir «Données précliniques»). Par conséquent, et en raison de la faible absorption dans le tractus intestinal, aucun effet n'est prévu chez le nourrisson. Le médecin et la mère allaitante doivent décider s'il faut poursuivre l'allaitement ou le suspendre pendant les 24 heures suivant l'administration de Cyclolux.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude clinique à ce sujet n'a été menée. En raison des propriétés pharmacologiques de l'acide gadotérique, aucune influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines n'a été constatée. Prendre en compte l'influence de la maladie sous-jacente du patient ainsi que celle de l'examen en lui-même sur l'état général de santé.

Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation de Cyclolux sont généralement d'une intensité légère à modérée et de nature transitoire. Réactions au point d'injection, nausées et céphalées sont les effets indésirables les plus fréquemment observés.

Dans le cadre des études cliniques, nausées, céphalées, douleurs au site d'injection, sensation de froid au site d'injection, sensation de froid, hypotonie, somnolence, vertiges, sensation de chaleur, sensation de brûlure, éruptions cutanées, asthénie, dysgueusie et hypertonie ont occasionnellement été observées ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$).

Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été des nausées, des vomissements, prurit et des réactions d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité les plus souvent observées ont été cutanées, localisées, étendues ou généralisées, le plus souvent immédiates pendant l'injection ou au cours de l'heure suivant le début de celle-ci, mais sont parfois retardées une heure à plusieurs jours après l'injection.

Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires, gastrointestinales, articulaires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès.

Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec l'acide gadotérique, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir « *Mise en garde et précautions* »).

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence selon les catégories suivantes: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnel ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$), très rare ($< 1/10'000$), cas isolés (ne peuvent être estimés sur la base des données disponibles). Les données présentées proviennent des études observationnelles (au total 185'500 patients) ou des informations de surveillance spontanées (au total 2'822 patients) depuis la commercialisation:

Affections du système immunitaire

Occasionnel: hypersensibilité

Très rare: réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Affections psychiatriques

Rare: anxiété

Très rare: agitation

Affections du système nerveux

Occasionnel: céphalées, dysgueusie, vertiges, somnolence, paresthésie (y compris sensation de brûlure)

Rare: présyncope

Très rare: coma, convulsions, syncope, tremblement, parosmie

Affections oculaires

Rare: œdème des paupières

Très rare: conjonctivite, hyperhémie oculaire, vision trouble, larmoiement excessif

Affections cardiaques

Rare: palpitations

Très rare: tachycardie, arrêt cardiaque, arythmie, bradycardie

Affections vasculaires

Occasionnel: hypotonie, hypertonie

Très rare: sensation de chaleur, pâleur, vasodilatation, bouffée de chaleur

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare: éternuements, constriction pharyngée

Très rare: toux, dyspnée, congestion nasale, arrêt respiratoire, bronchospasme, irritation pharyngée, laryngospasme, œdème du pharyngé, gorge sèche, œdème pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Occasionnel: nausées, douleurs abdominales

Rare: vomissements, diarrhée, hypersalivation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Occasionnel: éruptions cutanées

Rare: urticaire, prurit, hyperhidrose

Très rare: érythèmes, eczéma, angioœdème

Cas isolés: fibrose systémique néphrogénique (FSN)

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très rare: crampes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dorsales, arthralgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnel: sensation de chaleur, sensation de froid, asthénie, réactions au site d'injection (extravasation, douleurs, gêne, œdème, inflammation, sensation de froid)

Rare: douleurs thoraciques, frissons

Très rare: malaise, gêne thoracique, fièvre, œdème facial, nécrose au site d'injection (en cas d'extravasation), phlébite superficielle

Investigations

Très rare: baisse de la saturation en oxygène

Effets indésirables chez l'enfant

Les effets indésirables sont peu fréquents chez l'enfant. La nature attendue des effets indésirables est identique à celle des effets rapportés chez l'adulte.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de

déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Dans des cas particuliers, par exemple lors d'un surdosage intraveineux accidentel chez des patients présentant une fonction rénale restreinte, le produit de contraste pourra être éliminé par hémodialyse. Toutefois, il n'est pas démontré que l'hémodialyse soit appropriée dans la prévention de la fibrose néphrogénique systémique (FNS).

Propriétés/Effets

Code ATC

Acide gadotérique : V08CA02

Concentration de gadolinium	0,5 mmol Gd/ml
Osmolalité	1350 mOsm/kg H ₂ O
Viscosité	2,0 mPa*s (à 37°C)
pH	6,5 – 8,0

Cyclolux se distingue par une stabilité de complexe in vivo et in vitro particulièrement élevée.

La solution hyperosmolaire ne possède aucune activité pharmacodynamique spécifique et se révèle d'une grande inertie pharmacologique.

Mécanisme d'action

Cyclolux est un complexe de gadolinium avec un chélate macrocyclique possédant des propriétés paramagnétiques qui permettent le rehaussement de contraste en imagerie par résonance magnétique.

Pharmacodynamique

Non pertinent pour Cyclolux qui est un produit de contraste par résonance magnétique.

Efficacité clinique

Non pertinent.

Pharmacocinétique

Absorption

Non pertinent.

Distribution

Des études chez l'animal ont montré que le Cyclolux, injecté par voie intraveineuse, se répartit principalement dans l'ensemble des liquides extra-cellulaires de l'organisme, ne se lie pas à l'albumine, n'est pas excrété dans le lait maternel et passe lentement la barrière placentaire.

Métabolisme

La structure du chélate (Gd-DOTA) est extrêmement stable sur le plan chimique et n'est pas métabolisée. Le comportement de l'acide gadotérique dans l'organisme est semblable à celui d'autres composants biologiquement inertes, éliminés par voie rénale et hydrophiles (par ex. mannitol ou inuline).

Élimination

Chez l'homme, Cyclolux est éliminé rapidement dans l'urine sous forme inchangée et sa demi-vie est d'environ 90 minutes. Il est éliminé pratiquement en totalité par voie rénale dans les 24 heures après l'injection ($93,3 \pm 4,7\%$ de la dose administrée).

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez l'homme, le degré de l'insuffisance rénale n'a aucune influence sur le volume de distribution d'acide gadotérique. Des études chez l'animal ont montré que même en cas de restriction importante de la fonction rénale, seule une faible excrétion biliaire est présente. Par contre, l'élimination d'acide gadotérique est ralentie en fonction de l'insuffisance rénale:

Fonction rénale : Clairance de la créatinine	Demi-vie d'élimination	Volume de distribution	Clairance plasmatique en ml/min
Normal	1,62 h	0,24 l/kg	$108,3 \pm 7,8$
30 – 60 ml/min	5,05 h	0,24 l/kg	$40,0 \pm 8,8$
10 – 30 ml/min	13,87 h	0,24 l/kg	$13,8 \pm 0,6$

Dans des situations particulières, l'élimination d'acide gadotérique peut se faire par hémodialyse extracorporelle.

Il faut suivre les remarques mentionnées lors de section «*Mise en garde et précautions*» des «populations particulières».

Données précliniques

La toxicité aiguë de l'acide gadotérique administré par voie intraveineuse a été étudiée chez la souris, le rat et le chien. Les résultats montrent que l'apparition d'effets (signes convulsifs, troubles respiratoires transitoires, vacuolisation cytoplasmique des cellules tubulaires du rein) survient à des doses bien supérieures à celles observées en clinique.

L'administration répétée pendant 28 jours d'une dose journalière 15 fois supérieure à la dose utilisée en clinique ne provoque pas d'effet notable en dehors d'une vacuolisation réversible des cellules tubulaires proximales du rein.

Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence ni chez le rat et ni chez le lapin.

Les études chez des chèvres allaitantes ont montré une sécrétion négligeable d'acide gadotérique dans le lait maternel (<0,02%).

Sur la base des résultats obtenus avec les systèmes réactifs utilisés (test d'Ames, test du micronoyau chez la souris, test de mutation génique in vitro dans les cellules pulmonaires de hamster chinois, test d'aberration chromosomique in vitro dans les cellules ovariennes de hamster chinois). D'Acide gadotérique est considéré comme non génotoxique.

Remarques particulières

Stabilité

La préparation ne doit pas être utilisée au-delà de la date figurant après la mention „EXP“ sur l'emballage.

Stabilité après ouverture

Après ouverture, le produit de contraste sous forme de solution injectable sans conservateur doit être utilisé immédiatement et les quantités restantes éventuelles être détruites.

Lorsque le flacon est ouvert à l'aide d'un trocart équipé d'un filtre stérile, son contenu peut être conservé à température ambiante ou utilisé cliniquement pendant 24 heures au maximum.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Remarques d'hygiène

En principe, les directives générales d'hygiène s'appliquant aux solutions stériles doivent être respectées lors de l'administration de produits de contraste. Etant donné que les solutions ne sont pas conservées, les quantités restantes non utilisées lors d'une séance d'examen doivent être éliminées. Les mesures d'hygiène suivantes doivent également être observées lorsque des injecteurs automatiques, des infusomates ou des flacons de 60 et 100 ml sont utilisés ainsi le produit de contraste ne doit être transvasé qu'avec un système clos qui dispose au moins d'un trocart avec filtre à air, d'une capsule de protection et d'un luer-lock disposant d'un raccord direct pour les tubulures. Les flacons ne doivent pas être piqués plus qu'une fois. Toutes les instructions des fabricants pour les sets d'aspiration, de remplissage et de sets pour injecteurs automatiques doivent être strictement observées. Les raccords patients doivent disposer d'une valve anti-retour bien testée pour sa sécurité hygiénique et devront être changés chaque fois. A la fin du programme de la journée, tout produit de contraste restant dans les bouteilles ou dans les tubulures de remplissage doit être jeté.

Dossier du patient

L'étiquette détachable de traçabilité placée sur les flacons doit être collée dans le dossier du patient afin d'améliorer le suivi. Le produit de contraste à base de gadolinium utilisé ainsi que la dose administrée doivent être enregistrés.

Numéro d'autorisation

69056 (Swissmedic)

Présentation

Flacons de 10 ml, 15 ml, 20 ml, 60 ml et 100 ml. **(B)**

Titulaire de l'autorisation

b.e.imaging AG, 6430 Schwyz

Mise à jour de l'information

Novembre 2022