

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

03 décembre 2014

IOPAMIRON 200 (200 mg d'Iode/ml), solution injectable

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 324 587 7 6)

Flacon de 15 ml (CIP : 34009 325 552 2 2)

IOPAMIRON 300 (300 mg d'Iode/ml), solution injectable

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 324 588 3 7)

Flacon de 50 ml (CIP : 34009 324 590 8 7)

Flacon de 50 ml avec matériel d'injection (CIP : 34009 333 530 4 9)

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 324 591 4 8)

Flacon de 100 ml avec matériel d'injection (CIP : 34009 339 835 1 2)

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 324 592 0 9)

IOPAMIRON 370 (370 mg d'Iode/ml), solution injectable

Flacon de 20 ml (CIP : 34009 324 593 7 7)

Flacon de 50 ml (CIP : 34009 324 594 3 8)

Flacon de 50 ml avec matériel d'injection (CIP : 34009 333 529 6 7)

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 324 596 6 7)

Flacon de 100 ml avec matériel d'injection (CIP : 34009 339 836 8 0)

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 324 597 2 8)

Laboratoires BRACCO IMAGING FRANCE

DCI	iopamidol
Code ATC (2014)	V08AB04 (Produits de contraste triodé, de basse osmolalité, hydrosolubles, non ioniques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)

Indication(s) concernée(s)	Médicaments à usage diagnostique uniquement. IOPAMIRON 200, sous toutes ses présentations Produit de contraste destiné à être utilisé pour : - Opacification des espaces sous-arachnoïdiens, intra-rachidiens et intra-crâniens (saccoradiculographies, myélographies, cisternographies computérisées). - Discographies. IOPAMIRON 300, sous toutes ses présentations Produit de contraste destiné à être utilisé pour : - Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et l'enfant : aortographie, artériographie périphérique, sélective abdominale, coronaire. Opacification du corps entier. Urographie intraveineuse. - Opacifications radiologiques locales (arthrographie). - Opacification des espaces sous-arachnoïdiens (saccoradiculographie, myélographie) (flacon de 10 ml). IOPAMIRON 370, sous toutes ses présentations Produit de contraste destiné à être utilisé pour : - Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et l'enfant : aortographie, angiocardioraphie infantile, ventriculographie et coronarographie, artériographie sélective abdominale, rénale, opacification du corps entier. - Urographie intraveineuse - Hystérosalpingographie.
-------------------------------	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure nationale) : 18 mai 1981
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 V Divers V08 Produit de contraste V08A Produit de contraste iodé V08AB Produit de contraste hydrosoluble, de faible osmolalité, à tropisme rénal V08AB4 iopamidol
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités IOPAMIRON, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 23/04/2010 par reconduction tacite.

Dans son avis du 31/03/2010 les conclusions de la Commission concernant les spécialités IOPAMIRON ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM.
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM »

Au cours de la réévaluation des produits de contraste iodés, en date du 15/05/2013, les conclusions de la Commission ont été les suivantes:

- « Le service médical rendu par IOPAMIRON reste important dans les indications de l'AMM ».
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Ces médicaments sont à usage diagnostique uniquement.

IOPAMIRON 200, sous toutes ses présentations

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

- Opacification des espaces sous-arachnoïdiens, intra-rachidiens et intra-crâniens (saccoradiculographies, myélographies, cisternographies computerisées).
- Discographies.

IOPAMIRON 300, sous toutes ses présentations

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

- Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et l'enfant : aortographie, artériographie périphérique, sélective abdominale, coronaire. Opacification du corps entier. Urographie intraveineuse.
- Opacifications radiologiques locales (arthrographie).
- Opacification des espaces sous-arachnoïdiens (saccoradiculographie, myélographie) (flacon de 10 ml).

IOPAMIRON 370, sous toutes ses présentations

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

- Explorations avec appareillage conventionnel ou tomodensitométrie chez l'adulte et l'enfant : aortographie, angiocardographie infantile, ventriculographie et coronarographie, artériographie sélective abdominale, rénale, opacification du corps entier.
- Urographie intraveineuse
- Hystérosalpingographie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a effectué une revue de la littérature et a fourni 3 études (Heiland et al.¹, Marin et al.², Nakaura et al.³). L'objectif principal de ces études ne permettait pas d'obtenir de nouvelles données d'efficacité pour les spécialités IOPAMIRON dans les indications de l'AMM.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions du précédent avis de la Commission de la transparence.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► L'étude de tolérance de Chartrand-Lefebvre et al.⁴ avait pour objectif de comparer l'effet du iopamidol 370 (agent de contraste de basse osmolalité), par rapport à celui du iodixanol 320 (agent de contraste iso-osmolaire) sur la fréquence cardiaque lors d'une administration intraveineuse pour angiographie scanner pulmonaire (n=130). Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle et groupes parallèles. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre ces deux spécialités en termes de variation de la fréquence cardiaque au cours de cet examen (5 ± 9 battements/minute versus 5 ± 7 battements/minute, $p=0,72$).

► Le laboratoire a fourni les trois derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 01/01/2009 au 31/12/2011.

L'exposition à iopamidol sur cette période a été estimée à 57 000 000 patients dans le monde. Au cours de cette période, 3 889 nouveaux cas d'effets indésirables ont été notifiés parmi lesquels 818 (21%) ont été considérés comme graves dont 53 cas fatals suite à la survenue d'évènements indésirables connus et décrits pour cette spécialité.

L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

► Depuis l'avis précédent, ces spécialités ont fait l'objet d'une modification de RCP en date du 01/08/2013. La modification du RCP concerne les paragraphes suivants (voir **tableau 1** en annexe) :

- Posologie et mode d'administration
- Contre-indications
- Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
- Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- Grossesse et allaitement
- Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- Effets indésirables
- Surdosage

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹ Heiland S, Erb G, Ziegler S et al. Where contrast agent concentration really matters – A comparison of CT and MRI. *Investigative Radiology* 2010 ; 45(9) :529-537

² Marin D, C.Nelson R, Samei E et al. Hypervascular liver tumors : low tube voltage , high tube current multidetector CT during late hepatic arterial phase for detection - Initial clinical experience. *Radiology* 2009 ; 251(3) :771-779

³ Nakaura T, Kidoh M, Sakaino. N et al. Low contrast- and low radiation dose protocol for cardiac CT of thin adults at 256-row CT : usefulness of low tube voltage scans and the hybrid iterative reconstruction algorithm. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013 ; 29(4):913-923

⁴ Chartrand-Lefebvre C, S.White C, Bhalla S et al. Comparison of the effect of low- and iso-osmolar contrast agents on heart rate during chest CT angiography : Results of a prospective randomized multicenter study *Radiology* 2011 ; 258(3) :930-937

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel septembre 2014), le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données GERS, les ventes Hôpital en unité commune de dispensation (UCD), de septembre 2013 à septembre 2014 ont été de 26 322 UCD (tous dosages confondus).

Les ventes en ville en nombre de boîtes (tous dosages confondus), de septembre 2013 à septembre 2014, ont été de 7 200 974.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les explorations radiologiques utilisant IOPAMIRON se font selon le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale⁵, fruit d'une collaboration entre la Société Française de Radiologie et la HAS, réactualisé début 2013. Les spécialités IOPAMIRON sont utilisées pour l'ensemble de la radiologie diagnostique, incluant la radiologie conventionnelle (urographie intraveineuse, arthrographie, hystérosalpingographie, discographie ...), l'angiographie par voie artérielle et le scanner avec ses différentes applications actuelles d'imagerie des parenchymes ou du système cardio-vasculaire.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place des spécialités IOPAMIRON dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée. Elles restent, comme les autres produits de contraste iodé hydrosolubles, de faible osmolalité, à tropisme rénal, un produit de première intention dans leurs indications diagnostiques.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/05/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ Les explorations radiologiques réalisées avec IOPAMIRON sont réalisées dans des pathologies diverses dont le caractère de gravité dépend des résultats de l'exploration.
- ▶ Ces spécialités sont des produits de contraste utilisés dans le cadre d'examens à visée diagnostique de première intention.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives, les autres produits de contraste iodés.
- ▶ Les spécialités IOPAMIRON entrent dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention dans leurs indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IOPAMIRON reste important dans les indications de l'AMM.

⁵ Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale SFR 2013. <http://gbu.radiologie.fr/>
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis2

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de IOPAMIRON sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

tableau 1 : Tableau face / face des modifications de RCP

Ce comparatif est basé sur le dosage à 300 mg, les autres concentrations ayant eu les mêmes modifications. Il s'agit d'une unique variation visant à intégrer le Core Safety Profile approuvé au niveau européen.

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.2. Posologie et mode d'administration <u>lopamiron 200 mg :</u> Voie sous-arachnoïdienne. La posologie varie en fonction de l'examen envisagé : habituellement la quantité injectée ne dépasse pas chez l'adulte 10mL pour une cisternographie ou une myélographie cervicale par voie latérocervicale, 15mL pour une myélographie dorso-lombaire ou une sacroradiculographie. Eviter tout surdosage. La solution est toute prête à l'emploi. <u>lopamiron 300 mg :</u> * En angiographie : Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. □ Artériographie cérébrale : 5 - 10mL □ Aortographie thoracique: 50 – 80mL □ Aortographie abdominale: 50 – 80mL □ Artériographie périphérique : 30 – 50mL □ Phlébographie : 30 – 50mL La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. * En urographie : Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade qui doit être à jeun sans restriction hydrique. □ Nouveau né (< 1mois) : 1,2 g Iode/kg, soit 4mL/kg □ Enfant (1mois à 2ans) : 1,0 g Iode/kg , soit 3mL/kg □ Enfant (2 à 11 ans) :0,5 g Iode/kg, soit 1,5mL/kg □ Adolescent et adulte : 50 – 100mL. * En neuroradiologie (flacon de 10 mL) : La dose doit être adaptée à la région explorée et à la technique choisie. La dose est comprise entre 5 et 10mL. Le produit sera injecté lentement. <u>lopamiron 370 mg :</u>	4.2. Posologie et mode d'administration <u>La dose doit être adaptée en fonction de l'examen envisagé, de l'âge, du poids, du débit cardiaque, de la fonction rénale et de l'état de santé général du patient, ainsi que de la technique utilisée. En règle générale, il convient d'utiliser la même concentration et le même volume d'iode qu'avec les autres produits de contraste radiographiques actuellement disponibles.</u> <u>Comme avec tous les produits de contraste, il ne faut utiliser que la plus faible dose permettant d'obtenir une visualisation adéquate.</u> <u>lopamiron 200 mg :</u> Voie sous-arachnoïdienne. La posologie varie en fonction de l'examen envisagé : habituellement la quantité injectée ne dépasse pas chez l'adulte 10mL pour une cisternographie ou une myélographie cervicale par voie latérocervicale, 15mL pour une myélographie dorso-lombaire ou une sacroradiculographie. Eviter tout surdosage. La solution est toute prête à l'emploi. <u>lopamiron 300 mg :</u> * En angiographie : Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. ■ Artériographie cérébrale : 5 - 10mL ■ Aortographie thoracique: 50 – 80mL ■ Aortographie abdominale: 50 – 80mL ■ Artériographie périphérique : 30 – 50mL ■ Phlébographie : 30 – 50mL La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. * En urographie : Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade qui doit être à jeun sans restriction hydrique. ■ Nouveau né (< 1mois) : 1,2 g Iode/kg, soit 4mL/kg ■ Enfant (1mois à 2ans) : 1,0 g Iode/kg , soit 3mL/kg ■ Enfant (2 à 11 ans) :0,5 g Iode/kg, soit 1,5mL/kg ■ Adolescent et adulte : 50 – 100mL. * En neuroradiologie (flacon de 10 mL) : La dose doit être adaptée à la région explorée et à la technique choisie. La dose est comprise entre 5 et 10mL. Le produit sera injecté lentement. <u>lopamiron 370 mg :</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
* En angiographie : Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100mL par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. ☐ Aortographie thoracique: 50 – 80mL ☐ Artériographie périphérique: 30 – 50mL ☐ Angiographie cardiaque: - Ventriculaire: 40 – 70mL - Intrac coronaire: 8 – 15mL * En urographie : Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade qui doit être à jeun sans restriction hydrique. ☐ Nouveau né (< 1mois) : 1,2 g lode/kg soit 3,2mL/kg ☐ Enfant (1mois à 2ans) : 1,0 g lode/kg soit 2,7mL/kg ☐ Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g lode/kg soit 1,4mL/kg ☐ Adolescent et adulte: 30 – 50mL. * En hystérosalpingographie : en injection intra-utérine, par voie basse. Un flacon est destiné à un seul patient. Pour éviter tout risque d'incompatibilité physicochimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue. 4.3. Contre-indications Hypersensibilité au Iopamiron ou à l'un des excipients: ☐ Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir paragraphe 4.8) à l'injection de Iopamiron. ☐ Thyrotoxicose manifeste.	* En angiographie : Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100mL par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. ▪ Aortographie thoracique: 50 – 80mL ▪ Artériographie périphérique: 30 – 50mL ▪ Angiographie cardiaque: - Ventriculaire: 40 – 70mL - Intrac coronaire: 8 – 15mL * En urographie : Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade qui doit être à jeun sans restriction hydrique. ▪ Nouveau né (< 1mois) : 1,2 g lode/kg soit 3,2mL/kg ▪ Enfant (1mois à 2ans) : 1,0 g lode/kg soit 2,7mL/kg ▪ Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g lode/kg soit 1,4mL/kg ▪ Adolescent et adulte: 30 – 50mL. * En hystérosalpingographie : en injection intra-utérine, par voie basse. <u>Les produits de contraste non ioniques ne doivent en aucun cas rester en contact avec le sang présent au niveau de la seringue ou des cathéters intra-vasculaires. Ces derniers doivent être rincés fréquemment afin de minimiser le risque de caillots et d'événements thromboemboliques au cours des procédures angiographiques. Certains facteurs, tels que la durée de l'examen, le matériel du cathéter et de la seringue, l'état de santé du patient ainsi que les traitements concomitants peuvent favoriser la survenue d'événements thromboemboliques. Il convient donc de respecter minutieusement les techniques angiographiques, en particulier: les fil-guides et le cathéter doivent être manipulés avec le plus grand soin ; des systèmes à tubulure et/ou des robinets à trois voies doivent être utilisés, le cathéter doit être rincé fréquemment à l'aide d'une solution saline d'héparine et la durée de la procédure doit être courte. L'expérience ayant démontré que les produits de contraste sont mieux tolérés une fois réchauffés, cette solution doit être portée à température corporelle avant son administration.</u> Un flacon est destiné à un seul patient. Pour éviter tout risque d'incompatibilité physicochimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue. 4.3. Contre-indications ▪ Hypersensibilité au Iopamiron ou à l'un des excipients: ▪ Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir paragraphe 4.8) à l'injection de Iopamiron. ▪ Thyrotoxicose manifeste. ▪ Hystérosalpingographie en cas de grossesse. <u>Voie intrathécale : L'association de corticoïdes à l'administration intrathécale de Iopamidol est contre-indiquée.</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi 4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. ☐ le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles : a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés. b) l'administration <i>per os</i> ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent : ☐ Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ☐ Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal 4.4.1.1 Mises en garde Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : ☐ toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.	<u>En raison d'un possible surdosage, la répétition immédiate d'une myélographie suite à un problème technique est contre-indiquée.</u> 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi <u>Les procédures diagnostiques qui impliquent l'utilisation d'un agent radio-opaque doivent être réalisées sous la responsabilité d'un personnel ayant la formation requise et une connaissance approfondie de la procédure particulière à effectuer.</u> <u>L'injection du produit de contraste doit être réalisée avec le plus grand soin afin d'éviter toute extravasation.</u> <u>Une irritation locale des tissus peut apparaître en cas d'infiltration périvasculaire du produit de contraste.</u> <u>4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés</u> Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. ▪ le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles : a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés. b) l'administration <i>per os</i> ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent : ▪ Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales ▪ Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal Iopamiron 200 est réservé à la voie sous-arachnoïdienne et est donc peu absorbée à l'état normal 4.4.1.1 Mises en garde Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : - toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires. - action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
☐ action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires. ☐ allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie). ☐ réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées). Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre Produit de Contraste Iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. <u>Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.)</u> Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. <u>4.4.1.2. Précautions d'emploi</u> <u>4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé</u> Avant l'examen: ☐ identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un Produit de Contraste Iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen il convient d'assurer: ☐ une surveillance médicale. ☐ le maintien d'une voie d'abord veineuse. Après l'examen: ☐ Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai. ☐ Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). <u>4.4.1.2.2. Insuffisance rénale</u> Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes : ☐ identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux. ☐ hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.	- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie). - réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées). Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.) Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. <u>4.4.1.2. Précautions d'emploi</u> <u>4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé</u> Avant l'examen: - identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen il convient d'assurer: - une surveillance médicale. - le maintien d'une voie d'abord veineuse. Après l'examen: - Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai. Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables). <u>4.4.1.2.2. Insuffisance rénale</u> Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes : - identifier les patients à risque: patients déshydratés, insuffisants rénaux, <u>atteints d'une insuffisance hépatique sévère</u>, diabétiques, <u>souffrant de polyurie ou oligurie</u>, d'hyperuricémie, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux, <u>et les patients atteints d'une maladie systémique grave</u>. - hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant. <u>La prise de liquide ne doit pas être restreinte et toute anomalie de l'équilibre hydro-électrolytique doit être corrigée avant l'utilisation de cette solution hypertonique.</u> - éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
□ éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide) □ respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale. □ prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale: l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place: arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique. Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse. <u>4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique</u> Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste. <u>4.4.1.2.4. Asthme</u> L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un Produit de Contraste Iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. <u>4.4.1.2.5. Dysthyroïdie</u> A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. <u>4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères.</u> En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du Produit de Contraste Iodé.	aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide) - respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale. - prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale: l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place: arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique. Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse. <u>4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique</u> <u>Ce type d'examen doit être évité - sauf nécessité absolue - chez les patients présentant une insuffisance hépatique, rénale ou hépato-rénale sévère. Dans ce cas, tout nouvel examen ne devra pas être pratiqué avant 5 à 7 jours.</u> <u>4.4.1.2.4. Asthme</u> L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. <u>4.4.1.2.5. Dysthyroïdie</u> A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. 4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères. En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé. <u>Certains troubles, tels qu'une athérosclérose de stade avancé ou une hypertension, peuvent aggraver les risques associés à un examen particulier à réaliser.</u> <u>Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive devront faire l'objet d'une surveillance pendant plusieurs heures après l'examen, afin d'identifier d'éventuels troubles hémodynamiques tardifs pouvant être associés à une augmentation transitoire de la charge osmotique circulante.</u> 4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas: - en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
<u>4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central</u> Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas: ☐ en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice). ☐ En cas d'utilisation par voie intra artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. <u>4.4.1.2.8. Phéochromocytome</u> Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. <u>4.4.1.2.9. Myasthénie</u> L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. <u>4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires</u> Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.	intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice), <u>une maladie cérébrovasculaire symptomatique, un défaut de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, une pression intracrânienne élevée, une suspicion de tumeur, d'abcès ou d'hémorragie intracrânienne est suspecté ou en cas d'hypercalcémie.</u> - en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. 4.4.1.2.8. Phéochromocytome Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste. <u>Un traitement prophylactique par des α-bloquants est recommandé.</u> 4.4.1.2.9. Myasthénie L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. 4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation. <u>4.4.1.2.11. Drépanocytose :</u> <u>Chez les patients atteints de drépanocytose, afin d'éviter la survenue de crises, une hydratation adéquate devra être assurée et il ne faudra administrer qu'un volume minimal de produit à faible concentration.</u> <u>Populations particulières</u> <u>Nouveau-nés, enfants :</u> <u>les nourrissons (âgés de moins d'1 an), notamment les nouveau-nés, sont particulièrement prédisposés aux déséquilibres électrolytiques et aux altérations hémodynamiques. Une attention particulière doit être portée à la posologie, aux détails de la procédure et au statut du patient.</u> <u>Personnes âgées :</u> <u>Les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions compte tenu de la fragilité de leurs fonctions physiologiques, notamment en cas d'administration d'une dose élevée de produit de contraste. La probabilité de survenue d'une ischémie myocardique, d'une arythmie importante ou d'extrasystoles ventriculaires est plus élevée chez ces patients. Il en va de même pour le risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë.</u> <u>Femmes en âge d'avoir des enfants :</u> <u>Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, des examens adéquats doivent être réalisés et des mesures adaptées doivent être prises avant tout examen radiographique.</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.4.2. Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable <u>4.4.2.1. Spécialité injectable par voie intrathécale (flacon de 10 mL)</u> L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.	<u>impliquant ou non l'utilisation d'un produit de contraste.</u> <u>4.4.2. Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable</u> <u>4.4.2.1. Spécialité injectable par voie intrathécale</u> L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. <u>Une évaluation précise du rapport bénéfices/risques est nécessaire si les antécédents cliniques révèlent des antécédents d'épilepsie, la présence de sang dans le liquide cébrospinal ou une infection systémique laissant suspecter une bactériémie.</u> Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. <u>Dans certains cas, le traitement anticonvulsivant pourra être augmenté au cours des 48 heures précédant l'examen.</u> <u>En cas de blocage de la circulation cérébro-spinale, il conviendra d'éliminer autant que possible de produit de contraste.</u> <u>Dans l'éventualité d'une crise convulsive au cours de la procédure, l'administration intraveineuse de diazépam ou de phénobarbital est recommandée.</u> Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher. <u>Il convient d'encourager le patient à boire et manger, s'il le peut.</u> <u>4.4.2.2. Angiocardiographie :</u> <u>En cas d'examen angiocardiographique, le fonctionnement de la partie droite du cœur ainsi que la circulation pulmonaire doivent être particulièrement surveillés. Une insuffisance cardiaque droite et une hypertension pulmonaire peuvent provoquer une bradycardie et une hypotension systémique lors de l'injection de la solution d'iode organique.</u> <u>Les angiographies de la partie droite du cœur ne doivent être réalisées qu'en cas de nécessité absolue.</u> <u>Dans de rares cas, des épisodes d'arythmie ventriculaire peuvent survenir lors d'une artériographie intracardiaque et/ou coronaire.</u> <u>Les injections intra-artérielles de produit de contraste peuvent induire des vasospasmes et ultérieurement des épisodes ischémiques cérébraux.</u> <u>Une attention particulière devra être observée lors de l'injection de ce produit de</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
	<u>contraste dans les cavités cardiaques, en particulier chez les nouveau-nés cyanosés présentant une hypertension pulmonaire et des troubles de la fonction cardiaque.</u> 4.4.2.3. Angiographie : <u>Dans le cadre d'examens angiographiques, le risque de délogement de la plaque, de détérioration ou de perforation de la paroi vasculaire doit être pris en considération lors de la manipulation du cathéter et de l'injection du produit de contraste. Il est recommandé de procéder à des injections tests afin de garantir le positionnement adéquat du cathéter. Lors de l'exploration de l'arc aortique, l'extrémité du cathéter doit être soigneusement positionnée afin d'éviter toute hypotension, bradycardie ou lésion du SNC due à une pression excessive exercée par la pompe à injection dans les branches brachiocéphaliques de l'aorte.</u> <u>En raison d'un risque accru de thrombose et d'embolie, la réalisation d'angiographies doit être évitée autant que possible chez les patients atteints d'homocystinurie.</u> <u>Lors d'une angiographie périphérique, l'artère dans laquelle doit être injecté le produit de contraste doit présenter des pulsations. Chez les patients atteints de thromboangéite oblitérante ou d'infections ascendantes associées à une ischémie grave, toute procédure angiographique doit, le cas échéant, faire l'objet d'une vigilance particulière.</u> <u>Une attention particulière devra être portée aux patients chez lesquels une phlébite est suspectée, ou qui présentent une forme grave d'ischémie, des infections locales ou une occlusion veineuse complète.</u> <i>4.4.2.4. Spécialité administrable par voie intra-utérine</i> <i>Contre-indication</i> Grossesse dans l'hystérosalpingographie. <i>Précautions d'emploi</i> Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons-X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque. En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. <i>4.4.2.3. Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) en cas de pancréatite aiguë.</i> 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions 4.5.1. Médicaments Metformine: chez le diabétique(cf rubrique 4.4 Précautions d'emploi – Insuffisance rénale). Radiopharmaceutiques (cf rubrique 4.4 Mises en garde) Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions 4.5.1. Médicaments ☐ Metformine: chez le diabétique(cf rubrique 4.4 Précautions d'emploi – Insuffisance rénale). ☐ Radiopharmaceutiques (cf rubrique 4.4 Mises en garde) Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique secrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé. ☐ Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de Produit de Contraste Iodé et disposer des moyens de réanimation. ☐☐ Diurétiques : En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. ☐☐ Interleukine 2 : Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale. <u>Autres médicaments</u> Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste.	Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique secrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé. Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. <u>Les patients traités par bêtabloquants sont exposés à un risque élevé de réactions anaphylactiques graves. L'administration de vasopresseurs augmente fortement les effets neurologiques du produit de contraste administré par voie intra-artérielle.</u> Diurétiques En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. Interleukine 2 Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale. Autres médicaments Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste. <u>Tout traitement par ces médicaments doit être, si possible, interrompu au moins 48 h avant l'examen radiologique et doit être repris au minimum 24 h après l'examen.</u> <u>Des cas de thromboses artérielles ont été rapportés lors de l'administration concomitante de papavérine et de iopamidol.</u> <u>Des cas de toxicité rénale ont été signalés chez des patients atteints de troubles de la fonction hépatique après l'administration concomitante d'agents cholécystographiques et de produits de contraste par voie intravasculaire. Par conséquent, il convient de différer l'administration intravasculaire d'agents de contraste chez les patients ayant récemment reçu un agent de contraste cholécystographique.</u> 4.5.2. Autres formes d'interactions Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate); il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.5.2. Autres formes d'interactions Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate); il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen 4.6. Grossesse et allaitement <i>Embryotoxicité</i> Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. <i>Foetotoxicité</i> La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée. <i>Mutagenicité et fertilité</i> Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal. <i>Allaitement</i> Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables. Pour le nourrisson il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé.	4.6. Grossesse et allaitement <u>La sécurité d'emploi de l'administration du iopamidol chez la femme enceinte n'a pas été établie. En tout état de cause, l'exposition aux rayons X devant être évitée au cours de la grossesse, qu'un agent de contraste soit utilisé ou non, le bénéfice d'un examen radiographique doit être évalué avec soin. Outre l'exposition du fœtus aux radiations, l'évaluation du rapport bénéfices/risques associé à l'utilisation d'agents de contraste à base d'iode doit tenir compte de la sensibilité de la thyroïde du fœtus à l'iode.</u> Grossesse <i>Embryotoxicité</i> Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. <i>Foetotoxicité</i> La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée. <i>Mutagenicité et fertilité</i> Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post-natal. Allaitement Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte donc un risque faible d'effets indésirables. Pour le nourrisson il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 heures après l'administration du produit de contraste iodé. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines <u>Il n'existe aucun effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</u> <u>Toutefois, compte tenu du risque d'effet indésirable précoce, la conduite de véhicules et l'utilisation de machines est déconseillée dans l'heure suivant la dernière injection intravasculaire.</u> <u>De même, en cas d'administration intrathécale, la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines est déconseillée pendant 6 h après l'injection.</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014																																	
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.8. Effets indésirables <u>Les effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. De rares cas de réactions graves, mettant en jeu le pronostic vital, ayant parfois entraîné le décès, ont toutefois été rapportés.</u> <u>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des essais cliniques sont : des céphalées (1,5 %), des nausées (1,2 %), une sensation de chaleur (3,5 %) suite à une administration intravasculaire et des céphalées (18,9 %) après une administration intrathécale.</u> <u>Administration intravasculaire</u> <u>Après une administration intravasculaire, les réactions surviennent en général au bout de quelques minutes. Des réactions retardées, généralement cutanées, peuvent cependant survenir, dans la plupart des cas dans les 2 à 3 jours, plus rarement dans les 7 jours suivant l'administration du produit de contraste.</u> <u>Patients adultes</u> <u>Au total, 2 548 patients adultes ont participé aux études cliniques impliquant l'administration intravasculaire de iopamidol : 1 597 d'entre eux ont bénéficié d'une injection intra-artérielle et 951 d'une administration intraveineuse.</u> <u>Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</u>																																	
4.8. Effets indésirables Un effet indésirable est dit: ☐ très fréquent si la fréquence est ≥ 10 % ☐ fréquent si la fréquence est ≥ 1 % et < 10 %. ☐ peu fréquent si la fréquence est ≥ 0,1% et < 1 %. ☐ rare si la fréquence est comprise entre ≥ 0,01 % et < 0,1 %. ☐ très rare si la fréquence est < 0,01 %. 4.8.1. Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants: 4.8.1.1. Cutané - muqueux ☐ immédiates : fréquemment prurit, érythème, urticaire localisée ou étendue, rarement œdème de Quincke. ☐ retardées: rarement eczéma, exanthème maculo-papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. 4.8.1.2. Respiratoires ☐ fréquemment crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, rarement dyspnée, bronchospasme, œdème laryngé, arrêt respiratoire. 4.8.1.3. Cardio-vasculaires ☐ Rarement hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque. 4.8.1.4. Autres manifestations ☐ Fréquemment nausées, vomissements, rarement douleurs abdominales. 4.8.2. Autres effets indésirables 4.8.2.1. Cardiovasculaires ☐ Rarement malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquent en cas d'injection intra-coronaire. ☐ Rarement collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus. 4.8.2.2. Neurosensoriels	<table><tr><th rowspan="2">Classe système-organe</th><th colspan="3">Effets indésirables</th><th rowspan="2">Pharmacovigilance</th></tr><tr><th colspan="2">Etudes cliniques</th><th>Fréquence indéterminée*</th></tr><tr><th></th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents :</th><th>Rares :</th><th></th></tr><tr><td><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u></td><td></td><td></td><td></td><td><u>Thrombocytopénie</u></td></tr><tr><td><u>Affections du système immunitaire</u></td><td></td><td></td><td></td><td><u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u></td></tr><tr><td><u>Affections psychiatriques</u></td><td></td><td></td><td><u>État confusionnel</u></td><td><u>Agitation, hallucination</u></td></tr><tr><td><u>Affections du</u></td><td><u>Céphalées</u></td><td><u>Vertiges,</u></td><td><u>Paresthésie</u></td><td><u>Coma, accident</u></td></tr></table>	Classe système-organe	Effets indésirables			Pharmacovigilance	Etudes cliniques		Fréquence indéterminée*		Fréquents	Peu fréquents :	Rares :		<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>				<u>Thrombocytopénie</u>	<u>Affections du système immunitaire</u>				<u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u>	<u>Affections psychiatriques</u>			<u>État confusionnel</u>	<u>Agitation, hallucination</u>	<u>Affections du</u>	<u>Céphalées</u>	<u>Vertiges,</u>	<u>Paresthésie</u>	<u>Coma, accident</u>
Classe système-organe	Effets indésirables			Pharmacovigilance																														
	Etudes cliniques		Fréquence indéterminée*																															
	Fréquents	Peu fréquents :	Rares :																															
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>				<u>Thrombocytopénie</u>																														
<u>Affections du système immunitaire</u>				<u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u>																														
<u>Affections psychiatriques</u>			<u>État confusionnel</u>	<u>Agitation, hallucination</u>																														
<u>Affections du</u>	<u>Céphalées</u>	<u>Vertiges,</u>	<u>Paresthésie</u>	<u>Coma, accident</u>																														

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014				
Administration systémique: fréquemment sensation de chaleur, céphalées. □ Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral: rarement agitation, état confusionnel, hallucinations, amnésie, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires), troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, convulsions, somnolence, coma. Dans de rares cas il a été rapporté des cas fatals d'évènements thromboemboliques provoquant une attaque. <u>4.8.2.3. Digestifs</u> □ Fréquemment nausées, peu fréquemment vomissements et troubles transitoires du goût , rarement hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation. <u>4.8.2.4. Respiratoires</u> □ Rarement oedème du poumon. <u>4.8.2.5. Rénaux (voir chapitre 4.4)</u> Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare. <u>4.8.2.6. Thyroïdiens (voir chapitres 4.4 et 4.5)</u> <u>4.8.2.7. Effets locaux</u> □ Fréquemment douleur et oedème locaux bénins et transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées. □ Rarement thrombophlébite. □ Voie intrathécale: douleur locale d'intensité mineure au point d'injection, fréquemment paresthésie et douleur radiculaire.	système nerveux		dysgueusie		ischémique transitoire, syncope, altération de la conscience ou perte de conscience, convulsions, troubles du langage, somnolence, tremblement
	Affections oculaires				Cécité transitoire, troubles visuels, conjonctivite, photophobie
	Affection de l'oreille et du labyrinthe				Trouble de l'audition
	Affections cardiaques		Troubles du rythme cardiaque tels que : extrasystoles, fibrillation atriale, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire*	Bradycardie	Ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, tachycardie
	Affections vasculaires		Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices		Malaise, choc circulatoire, événements thromboemboliques
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Œdème pulmonaire, asthme, bronchospasme	Arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aigu, détresse respiratoire, apnée, œdème laryngé, dyspnée
	Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, sécheresse buccale		Hypersécrétion salivaire, hypertrophie des glandes salivaires, pancréatite**
	Affections de la peau et du		Éruptions cutanées,		Œdème facial

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014				
	tissu sous-cutané		urticaire, prurit, érythème, hypersudation		
	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Spasmes musculaires	Douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire
	Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale aiguë		
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Douleurs thoraciques, douleurs au site d'injection, pyrexie, sensation de froid		Frissons solennels, douleurs, malaise vagal
	Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine		Variation de l'électrocardiogramme avec affaissement du segment ST. Amylase augmentée**.
* Les troubles du rythme cardiaque surviennent plus généralement suite à des procédures angiographiques cardiaques ou de cathétérisme coronaire. ** Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP) Des thromboses de l'artère coronaire ont été rapportées comme étant l'une des complications des procédures de cathétérisme coronaire. Une dissection de l'artère coronaire fait partie des autres réactions cardiaques liées aux risques de la procédure. Une anaphylaxie (réaction anaphylactique/hypersensibilité) peut se manifester avec les signes suivants : œdème de Quincke modéré localisé ou plus diffus, œdème lingual, laryngospasme ou œdème laryngé, dysphagie, pharyngite et sensation de gorge serrée, douleur laryngopharyngée, toux, conjonctivite, rhinite, éternuements, sensation de chaleur, hypersudation, asthénie, vertiges, pâleur, dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme et hypotension modérée. Des réactions cutanées peuvent se manifester sous la forme de différents types d'éruptions cutanées, d'un érythème diffus, de cloques diffuses, d'une urticaire et de prurit. Ces réactions, qui surviennent indépendamment de la dose et de la voie d'administration, peuvent constituer les premiers signes d'un état de choc. L'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique doit être instauré					

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014																																	
	<u>par voie veineuse.</u> <u>Des douleurs et des gonflements au niveau du site d'injection peuvent également être observés. Dans de très rares cas, une extravasation du produit de contraste peut induire une inflammation (qui se manifeste sous la forme d'un érythème local, d'œdème et de cloques), une nécrose cutanée et un syndrome de compression des loges musculaires.</u> <u>Patients pédiatriques</u> <u>Le profil de sécurité de l'iopamidol est identique chez l'enfant et chez l'adulte.</u> <u>Administration intrathécale</u> <u>Après une administration intrathécale, la plupart des effets indésirables se manifestent dans un délai de quelques heures en raison de la lenteur de l'absorption au niveau du site d'administration et de la distribution dans l'organisme. Les réactions se manifestent généralement dans les 24 heures suivant l'injection.</u> <u>Patients adultes</u> <u>Au total, 132 patients ont participé aux essais cliniques impliquant l'administration par voie intrathécale de iopamidol.</u> <u>Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).</u> <table><tr><th rowspan="2"><u>Classe système- organe</u></th><th colspan="3"><u>Effets indésirables</u></th><th rowspan="2"><u>Pharmacovigilance</u> <u>Fréquence indéterminée</u></th></tr><tr><th colspan="3"><u>Essais cliniques</u></th></tr><tr><th></th><th><u>Très fréquents</u></th><th><u>Fréquents</u></th><th><u>Peu fréquents :</u></th><th></th></tr><tr><td><u>Infections et infestations</u></td><td></td><td></td><td></td><td><u>Méningite aseptique, méningite bactérienne due à la procédure</u></td></tr><tr><td><u>Affections du système immunitaire</u></td><td></td><td></td><td></td><td><u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u></td></tr><tr><td><u>Affections psychiatriques</u></td><td></td><td></td><td></td><td><u>État confusionnel, désorientation, agitation, nervosité</u></td></tr><tr><td><u>Affections du système</u></td><td><u>Céphalées</u></td><td></td><td></td><td><u>Coma, paralysie, convulsions,</u></td></tr></table>	<u>Classe système- organe</u>	<u>Effets indésirables</u>			<u>Pharmacovigilance</u> <u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Essais cliniques</u>				<u>Très fréquents</u>	<u>Fréquents</u>	<u>Peu fréquents :</u>		<u>Infections et infestations</u>				<u>Méningite aseptique, méningite bactérienne due à la procédure</u>	<u>Affections du système immunitaire</u>				<u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u>	<u>Affections psychiatriques</u>				<u>État confusionnel, désorientation, agitation, nervosité</u>	<u>Affections du système</u>	<u>Céphalées</u>			<u>Coma, paralysie, convulsions,</u>
<u>Classe système- organe</u>	<u>Effets indésirables</u>			<u>Pharmacovigilance</u> <u>Fréquence indéterminée</u>																														
	<u>Essais cliniques</u>																																	
	<u>Très fréquents</u>	<u>Fréquents</u>	<u>Peu fréquents :</u>																															
<u>Infections et infestations</u>				<u>Méningite aseptique, méningite bactérienne due à la procédure</u>																														
<u>Affections du système immunitaire</u>				<u>Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde</u>																														
<u>Affections psychiatriques</u>				<u>État confusionnel, désorientation, agitation, nervosité</u>																														
<u>Affections du système</u>	<u>Céphalées</u>			<u>Coma, paralysie, convulsions,</u>																														

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014				
	nerveux				syncope, altération de la conscience ou perte de conscience, syndrome méningé, méningisme, vertiges, paresthésie, hypoesthésie, douleur radiculaire
	Affections oculaires				Cécité transitoire
	Affections cardiaques				Arythmie
	Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices.		Hypertension
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Arrêt respiratoire, dyspnée
	Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements.		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruptions cutanées	
	Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies, douleurs cervicales douleurs aux extrémités sensations de pesanteur		Raideur de la nuque
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Pyrexie, malaise vagal, rigidités

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
	<u>Une anaphylaxie (réaction anaphylactique/hypersensibilité) peut se manifester. Les réactions anaphylactiques accompagnées de troubles circulatoires tels qu'une diminution importante de la pression artérielle entraînant une syncope, un arrêt cardiaque et un choc mettant en jeu le pronostic vital sont beaucoup moins fréquentes en cas d'injection intrathécale qu'à la suite d'une administration intravasculaire. Les manifestations respiratoires (dyspnée ou détresse respiratoire sous forme de bronchospasme) et mucocutanées (urticaire, œdème de Quincke et autres réactions de type éruptions cutanées) sont également moins nombreuses qu'après une d'administration intravasculaire.</u> <u>Patients pédiatriques</u> <u>Le profil de tolérance du iopamidol est identique chez l'enfant et chez l'adulte.</u> <u>Utilisation dans les cavités corporelles</u> <u>La plupart des réactions surviennent dans les quelques heures qui suivent l'administration du produit de contraste en raison de la lenteur de l'absorption au niveau du site d'administration et de la distribution dans l'organisme.</u> 4.9. Surdosage <u>L'administration de doses supérieures à la posologie autorisée n'est pas recommandée, car cela peut provoquer des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital.</u> En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée. <u>En cas d'administration par voie intrathécale :</u> <u>Les signes caractéristiques d'un surdosage par voie intrathécale sont les suivants : une hyperreflexie croissante ou des crises tonico-cloniques, jusqu'à des crises d'épilepsie généralisées, une hyperthermie, une stupeur et une dépression respiratoire.</u>

Ancien RCP	RCP au 23/10/2014
4.9. Surdosage En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée.	