



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

Ioméprol

IOMERON 150 (150 mg Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 250 ml (CIP : 34009 337 916 4 3)

IOMERON 200 (200 mg d'Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 337 919 3 3)

IOMERON 250 (250 mg d'Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 337 924 7 3)

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 337 927 6 3)

1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 337 929 9 2)

IOMERON 300 (300 mg d'Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 354 692 3 6)

1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 337 935 9 3)

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 337 937 1 5)

1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 337 939 4 4)

1 flacon de 50 ml, trousse (CIP : 34009 339 913 2 6)

1 flacon de 150 ml AN, trousse scanner (CIP : 34009 354 694 6 5)

1 flacon de 150 ml ME, trousse scanner (CIP : 34009 355 111 4 0)

IOMERON 350 (350 mg d'Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 354 695 2 6)

1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 337 943 1 6)

1 flacon de 75 ml (CIP : 34009 337 944 8 4)

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 337 945 4 5)

1 flacon de 150 ml (CIP : 34009 337 946 0 6)

1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 337 947 7 4)

1 flacon de 50 ml, trousse (CIP : 34009 339 912 6 5)

1 flacon 100 ml Empower, trousse scanner (CIP : 34009 269 947 0 9)

1 flacon de 100 ml Exprès, trousse scanner (CIP : 34009 269 949 3 8)

1 flacon de 100 ml Nemoto, trousse scanner (CIP : 34009 277 068 2 0)

1 flacon en verre de 150 ml AN, trousse scanner (CIP : 34009 354 696 9 4)

1 flacon de 150 ml ME, trousse scanner (CIP : 34009 355 112 0 1)

1 flacon de 150 ml Empower, trousse scanner (CIP : 34009 269 948 7 7)

1 flacon de 150 ml CT – Exprès, trousse scanner (CIP : 34009 269 950 10)

1 flacon de 150 ml Nemoto, trousse scanner (CIP : 34009 277 069 9 8)

IOMERON 400 (400 mg d'Iode/mL), solution injectable

1 flacon de 50 ml (CIP : 34009 337 951 4 6)

1 flacon de 75 ml (CIP : 34009 337 952 0 7)

1 flacon de 100 ml (CIP : 34009 337 953 7 5)
 1 flacon de 150 ml (CIP : 34009 337 954 3 6)
 1 flacon de 200 ml (CIP : 34009 337 956 6 5)
 1 flacon de 50 ml, trousse (CIP : 34009 339 910 3 6)
 1 flacon de 100 ml AN, trousse scanner (CIP : 34009 361 980 0 5)
 1 flacon de 100 ml ME, trousse scanner (CIP : 34009 361 981 7 3)
 1 flacon de 100 ml Empower, trousse scanner (CIP : 34009 269 939 8 6)
 1 flacon de 100 ml CT-Exprès, trousse scanner (CIP : 34009 269 941 2 9)
 1 flacon de 100 ml Nemoto, trousse scanner (CIP : 34009 277 071 3 1)
 1 flacon de 150 ml AN, trousse scanner (CIP : 34009 361 617 3 3)
 1 flacon de 150 ml ME trousse scanner (CIP : 34009 361 619 6 2)
 1 flacon de 150 ml Empower, trousse scanner (CIP : 34009 269 940 6 8)
 1 flacon de 150 ml CT-Exprès, trousse scanner (CIP : 34009 269 942 9 7)
 1 flacon de 150 ml Nemetp, trousse scanner (CIP : 34009 277 073 60)

Laboratoire BRACCO IMAGING FRANCE

Code ATC	V08AB10 (produit de contraste de basse osmolarité hydrosoluble, à tropisme rénal)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. IOMERON 150 : Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, urétro-cystographie. IOMERON 200 : Phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, arthrographie, hystérosalpingographie, cholangiographie rétrograde, urétérographie rétrograde, pyélo-urétérographie, myélographie. IOMERON 250 : Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, myélographie. IOMERON 300 : Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, angiocardiographie, artériographie coronaire sélective conventionnelle, cholangiographie par voie endoscopique, arthrographie, hystérosalpingographie, fistulographie, discographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde, urétérographie rétrograde, pyélo-urétérographie, myélographie. IOMERON 350 : Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, arthrographie, hystéro-salpingographie, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde.

	IOMERON 400 : Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiocardigraphie, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/11/1994 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 V Divers V08 Produits de contraste V08A Produits de contraste iodés V08AB Produits de contraste de basse osmolarité, hydrosolubles, à tropisme rénal V08AB10 ioméprol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 05/10/2011.

Dans son dernier avis de réévaluation du 15/05/2013 et d'inscriptions pour complément de gamme du 12/06/2013 et du 05/03/2014, la Commission a considéré que le SMR de IOMERON était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

IOMERON 150 :

Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, uréthro-cystographie.

IOMERON 200 :

Phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, cholangiographie par voie endoscopique, arthrographie, hystérosalpingographie, cholangiographie rétrograde, urétérographie rétrograde, pyélo-urétérographie, myélographie.

IOMERON 250 :

Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, angiocardographie, artériographie coronaire

IOMERON 300 :

Urographie intraveineuse, phlébographie périphérique, scanographie du cerveau et du corps, cavernographie, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, angiocardographie, artériographie coronaire

sélective conventionnelle, cholangiographie par voie endoscopique, arthrographie, hystérosalpingographie, fistulographie, discographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde, urétérographie rétrograde, pyélo-urétérographie, myélographie.

IOMERON 350 :

Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiographie numérisée par voie intra-artérielle, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, arthrographie, hystérosalpingographie, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie, cholangiographie rétrograde.

IOMERON 400 :

Urographie intraveineuse, scanographie du corps, angiographie numérisée par voie intraveineuse, angiographie conventionnelle, angiocardigraphie, artériographie coronaire sélective conventionnelle, coronarographie interventionnelle, fistulographie, galactographie, dacryocystographie, sialographie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission n'a été fournie par le laboratoire.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/05/2010 au 30/04/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP (tableau en annexe) ont été réalisées le 23/12/2015 et portent principalement sur :

- L'ajout de précautions d'emploi et de mesures préventives pour les populations fragiles (enfants, sujets âgés, pathologies associées cardiovasculaires, neurologiques ou rénales), ou prenant de la metformine, des bêtabloquants ou des médicaments épileptogènes ;
- L'actualisation du format du paragraphe 4.8 relatif aux effets indésirables, pour une mise en conformité avec la réglementation européenne.

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

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), IOMERON a fait l'objet de moins 800 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie diagnostique

Les données acquises de la science sur ce produit de contraste ainsi que les recommandations relatives à son utilisation ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la place de IOMERON dans la stratégie diagnostique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 15/05/2013, 12/06/2013 et 05/03/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le caractère de gravité de l'affection diagnostiquée n'est connu qu'au terme de l'exploration.
- ▀ Ces spécialités sont des produits de contraste utilisés dans le cadre d'examens à visée diagnostique.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives diagnostiques, les autres produits de contraste iodés de basse osmolarité.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IOMERON reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription 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'AMM.

¹ Guide de bon usage des examens d'imagerie SFR 2013- <http://gbu.radiologie.fr/>
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 1

ANNEXE

RCP ancien	RCP nouveau (modification du 23/12/2015)
4.2. Posologie et mode d'administration <i>Tableau des posologies</i> Enfants (a) : selon le poids et l'âge Adultes (b) : ne pas dépasser 250 mL. Le volume de chaque injection dépend de la région examinée. Adultes (c) : ne pas dépasser 350 mL. <u>Par voie artérielle :</u> Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100 mL par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. <u>Par voie veineuse :</u> Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade, qui doit être à jeun sans restriction hydrique. Ioméron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physicochimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire). Par conséquent, son utilisation ne doit pas modifier l'usage d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) qui pourrait être fait pour prévenir une thrombose, en particulier sur cathéter. <u>Par voie intrathécale :</u> La dose totale d'iode administrée doit être comprise entre 2,5 g et 4 g. Un flacon est destiné à un seul patient. Pour éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue.	4.2. Posologie et mode d'administration <i>Tableau des posologies</i> Enfants (a) : selon la masse et l'âge Adultes (b) : ne pas dépasser 250 mL. Le volume de chaque injection dépend de la région examinée. Adultes (c) : ne pas dépasser 350 mL. <u>Par voie artérielle :</u> Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen. La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100 mL par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen. <u>Par voie veineuse :</u> Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade, qui doit être à jeun sans restriction hydrique. Ioméron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physicochimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire). Par conséquent, son utilisation ne doit pas modifier l'usage d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) qui pourrait être fait pour prévenir une thrombose, en particulier sur cathéter. <u>Par voie intrathécale :</u> La dose totale d'iode administrée doit être comprise entre 2,5 g et 4 g. Un flacon est destiné à un seul patient. Pour éviter tout risque d'incompatibilité physico-chimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue. <u>Pendant les procédures de cathétérisme vasculaire, les cathéters doivent être rincés régulièrement.</u>

4.3 Contre-indications

- Antécédents de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf. rubrique 4.8) à l'injection de Ioméron®.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

- 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 *per os* 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

Prévention de l'extravasation : l'injection du produit de contraste doit être réalisée avec précaution afin d'éviter une extravasation.

4.3. Contre-indications

- Antécédents de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (cf. rubrique 4.8) à l'injection de Ioméron®.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.4.1).

Iomeron 200, 250, 300 : L'association de corticoïdes à l'administration intrathécale de ioméprol est contre-indiquée (voir rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

En raison d'un possible surdosage, la répétition immédiate d'une myélographie suite à un problème technique est contre-indiquée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les procédures diagnostiques qui impliquent l'utilisation d'un produit de contraste doivent être réalisées sous la responsabilité d'un personnel ayant la formation requise et une connaissance approfondie de la procédure particulière à effectuer.

- 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 *per os* 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,

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. <u>4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés</u> <u>4.4.1.1 Mises en garde :</u> 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, • 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 d'une nouvelle réaction en cas de ré-administration 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</u> (voir aussi « Précautions d'emploi - Dysthyroïdie »)	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. <u>4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés</u> <u>4.4.1.1 Mises en garde :</u> 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, incluant de l'oxygène et un matériel de ventilation manuelle. 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, - 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 d'une nouvelle réaction en cas de ré-administration du même, ou éventuellement d'un autre, produit de contraste iodé ou non et sont donc considérés comme sujets à risque. Les tests préalables de sensibilité ne sont pas recommandés dans la mesure où les réactions sévères ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital dues au produit de contraste ne sont pas prévisibles à partir des antécédents du patient ou d'un test de sensibilité. <u>Produits de contraste iodés et thyroïde</u> (voir aussi « Précautions d'emploi - Dysthyroïdie ») Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le
--	--

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 normalisation de l'iodurie.

4.4.1.2.Précautions d'emploi

4.4.1.2.1.Intolérance aux produits de contraste iodés :

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.

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 normalisation de l'iodurie.

Une attention particulière est requise lorsque des examens sont réalisés chez des patients susceptibles de présenter une thrombose, une phlébite, une maladie ischémique sévère, une infection locale ou une obstruction complète du système artério-veineux.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants : 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 sur la posologie, les détails de la procédure et le statut du patient.

Personnes âgées : les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions liées à une dose élevée de produit de contraste. Une ischémie myocardique, des arythmies et des extrasystoles importantes sont plus susceptibles de survenir chez ces patients. L'association fréquemment rencontrée de troubles neurologiques et de pathologies vasculaires sévères constitue une complication grave. La probabilité d'apparition d'une insuffisance rénale aiguë est plus élevée chez ces sujets.

Prévention de l'extravasation : l'injection du produit de contraste doit être réalisée avec précaution afin d'éviter une extravasation.

4.4.1.2.Précautions d'emploi

4.4.1.2.1.Intolérance aux produits de contraste iodés :

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 survient dans ce délai.
- le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

4.4.1.2.2. Insuffisance rénale :

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, porteurs 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,
- 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 et 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 au moins de 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 de 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.

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 survient dans ce délai.
- le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8 Effets indésirables).

4.4.1.2.2. Insuffisance rénale :

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, **atteints d'hyperuricémie**, insuffisants cardiaques sévères, porteurs d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, **nouveau-nés et enfants**, sujets âgés athéromateux,
- hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant,
- 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 et 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 au moins de 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 de la metformine (**voir section 4.5**).

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.

4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique :

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.

4.4.1.2.4. Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandé 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 d'un risque accru de survenue d'un bronchospasme.

4.4.1.2.5. Dysthyroïdie :

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 hyperthyroïdie. 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, de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme ou de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central

Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas :

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.

4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique :

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.

4.4.1.2.4. Asthme :

L'équilibration de l'asthme est recommandé 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 d'un risque accru de survenue d'un bronchospasme, **notamment chez les patients sous bêta-bloquants.**

4.4.1.2.5. Dysthyroïdie :

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 hyperthyroïdie. 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, de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme ou de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Pour les injections intra-artérielles, des modifications ischémiques de l'ECG et des troubles importants du rythme cardiaque sont plus fréquemment observés chez les patients âgés et les patients souffrant d'une pathologie cardiaque préexistante : leur fréquence et leur sévérité semblent être liées à la gravité de l'insuffisance cardiaque.

L'hypertension sévère et chronique peut augmenter le risque d'atteinte rénale suite à l'administration de produit de contraste ainsi que les risques associés à la procédure de cathétérisme.

4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central

En cas d'injection intra-artérielle, le rapport bénéfice/risque doit être estimé au 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.

4.4.1.2.8. Phéochromocytome :

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.

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 produits 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.

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), **des tumeurs ou métastases intracrâniennes,**
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les symptômes neurologiques dus à des pathologies cérébrovasculaires dégénératives, inflammatoires ou néoplasiques peuvent être exacerbés par l'administration de produit de contraste.

Les injections intravasculaires de produit de contraste peuvent provoquer des vasospasmes et des phénomènes ischémiques cérébraux consécutifs.

4.4.1.2.8. Phéochromocytome :

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste. **Un pré-traitement par alpha-bloquants et bêta-bloquants est recommandé en raison du risque de crises hypertensives.**

4.4.1.2.9. Drépanocytose :

Chez les patients atteints d'une forme homozygote de drépanocytose, les composés hyperosmolaires tels que les produits de contraste radio-opaques peuvent favoriser la falciformation des hématies. L'injection intra-artérielle de tels produits doit donc être soigneusement pesée. Si l'injection intra-artérielle est nécessaire, une hydratation adéquate est recommandée.

4.4.1.2.10. Myasthénie :

L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie.

4.4.1.2.11. Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits 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.

4.4.1.2.12. Extravasation :

<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. Spécialités administrables par voie intra-utérine</u> Contre-indications : - Grossesse dans l'hystérosalpingographie. Précautions d'emploi : - 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. <u>4.4.2.2. Spécialités injectables par voie intrathécale</u> Précautions d'emploi : - L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée	Ce produit de contraste doit être injecté avec précaution afin d'éviter le passage du produit dans l'espace périvasculaire. Néanmoins, une extravasation significative peut se produire, en particulier lors de l'utilisation d'injecteurs à pression. En règle générale, cet incident n'entraîne aucun dommage tissulaire notable lorsqu'un traitement conservateur est mis en œuvre. Néanmoins, dans des cas isolés, il a été observé de graves lésions tissulaires (notamment des ulcérations) ayant nécessité un traitement chirurgical. <u>4.4.1.2.13. Population pédiatrique :</u> Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez les nourrissons prématurés, chez les nouveau-nés et chez les nourrissons après administration de produit de contraste iodé. La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés. Les nourrissons (<1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sujets à des troubles électrolytiques et à des altérations hémodynamiques. <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. Spécialités administrables par voie intra-utérine (Iomeron 200, 300, 350)</u> Contre-indications : - Grossesse dans l'hystérosalpingographie. Précautions d'emploi : - 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. <u>4.4.2.2. Spécialités injectables par voie intrathécale (Iomeron 200, 250, 300) :</u> Précautions d'emploi : - L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les
--	---

chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. • Les malades sous traitement anticonvulsivant 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>4.4.2.3. Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) en cas de pancréatite aiguë, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie.</u> 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>4.5.1. Médicaments</u> + 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 sécrété par le tubule rénal, est prévue, il est	malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. - Les malades sous traitement anticonvulsivant 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>4.4.2.3. Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) (Iomeron 150, 200, 300, 350) en cas de pancréatite aiguë, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie.</u> 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>4.5.1. Médicaments</u> + Metformine : Les patients ayant une fonction rénale normale peuvent continuer leur traitement. Afin d'éviter une acidose lactique chez le diabétique traité par metformine et atteint d'insuffisance rénale modérée, et devant bénéficier d'une procédure élective, la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'examen et n'est réinstaurée qu'après 48 heures, si la créatininémie est inchangée (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). En cas d'urgence, chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou inconnue, le médecin évaluera le risque en fonction des bénéfices attendus de l'examen avec produit de contraste et prendra toutes les réservations utiles. La metformine doit être arrêtée 48h avant l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être maintenu sous surveillance en cas d'apparition de signes d'acidose lactique. La metformine peut être réinstaurée 48h après l'administration du produit de contraste si la créatinine sérique est revenue au niveau initial (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 sécrété par le tubule rénal, est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste.
---	--

préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste. + 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 être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation. + Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydroélectrolytique 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>4.5.2. Autres formes d'interaction</u> Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages <i>in vitro</i> 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.	+ 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 être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation. + Diurétiques : en raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydroélectrolytique 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. + Corticoïdes (IOMERON 200 250, 300) : les corticoïdes par voie périurale et intrathécale ne doivent jamais être administrés avec les produits de contraste iodés dans la mesure où les corticoïdes peuvent induire et affecter les signes et les symptômes de l'arachnoïdite (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »). Autres médicaments : certains neuroleptiques (inhibiteurs MAO, antidépresseurs tricycliques), analeptiques, antiémétiques et dérivés de la phénothiazine sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste. Ces traitements doivent donc être interrompus 48 heures avant l'examen car ils diminuent le seuil épileptogène. Le traitement ne doit être repris que 24 heures après la procédure. Les bêta-bloquants peuvent diminuer la réponse au traitement d'un bronchospasme induit par les produits de contraste. Les traitements anticonvulsivants ne doivent pas être arrêtés et doivent être administrés à la dose optimale. Il a été signalé que les patients souffrant de pathologie cardiaque et/ou d'hypertension sous traitement par des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou des bêta-bloquants ont un risque plus élevé d'effets indésirables lorsqu'ils reçoivent des produits de contraste iodés. <u>4.5.2. Autres formes d'interaction</u> Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages <i>in vitro</i> 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

Allaitement

Les produits de contraste iodés sont faiblement excrétés dans le lait maternel. Leur administration ponctuelle à la mère comporte un risque faible d'effets indésirables pour le nourrisson. Il est préférable de suspendre l'allaitement maternel pendant 24 h après l'administration du produit de contraste iodé.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Un effet indésirable est dit :

- très fréquent si la fréquence est $\geq 10\%$
 - fréquent si la fréquence est $\geq 1\%$ et $< 10\%$
 - peu fréquent si la fréquence est $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$
 - rare si la fréquence est $\geq 0,01\%$ 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.Cutanéo-muqueux (rares) :

- immédiates : prurit, érythème, urticaire localisée ou étendue, œdème de Quincke,
- retardées : eczéma, exanthème maculo-papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell.

4.8.1.2.Respiratoires (rares) : crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire.

4.8.1.3.Cardio-vasculaires (très rares) : hypotension, vertiges, malaise,

4.6. Grossesse et allaitement

Allaitement

Une administration ponctuelle de produit de contraste ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.

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

Sans objet pour Iomeron 150, 350, 400.

Iomeron 200 250, 300 : **Après une administration intrathécale (voir section 4.4), il est recommandé au patient d'attendre 24 heures avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.** Cependant, une évaluation au cas par cas doit être réalisée si des symptômes persistent après une myélographie.

4.8. Effets indésirables

4.8.1. Administration intravasculaire

Les patients adultes inclus dans les essais cliniques avec administration intravasculaire sont au nombre de 4515.

Adultes :

Classe système- organe	Effets indésirables			
	Fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquents : ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rares : ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)	Fréquence ne pouvant être déterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactoïde et d'hypersensibilité
Affections psychiatriques				Anxiété
Affections du système nerveux		Céphalées Vertiges	Présyncope	Perte de conscience Accident ischémique transitoire Agitation Confusion Amnésie Troubles du

tachycardie, arrêt cardiaque. <u>4.8.1.4. Autres manifestations (rares):</u> nausées, vomissements, douleurs abdominales. <u>4.8.2 Autres effets indésirables</u> <u>4.8.2.1. Cardiovasculaires (rares) :</u> - Malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquent en cas d'injection intra-coronaire. - Collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus. <u>4.8.2.2. Neurosensoriels (rares):</u> - Administration systémique : sensation de chaleur, céphalées. - Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral : agitation, état confusionnel, hallucinations (jamais rapportées avec Ioméron®), amnésie, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires), troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie/paralyse, convulsions, somnolence, coma, - très rares : modifications mineures de l'EEG. - Voie intrathécale : très rare : syndrome méningé, probablement dû à une diminution de la pression lombaire résultant de la fuite de liquide céphalorachidien au point de ponction (un retrait excessif du LCR doit être évité afin de minimiser la diminution de pression) ; douleurs radiculaires. <u>4.8.2.3. Digestifs (peu fréquents) :</u> • Douleurs abdominales et diarrhées surtout liées à l'administration par voie orificielle digestive haute ou basse. • Augmentation de l'amylasémie due à la pression d'injection et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE. • Rares : nausées, vomissements, très rares : hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût. <u>4.8.2.4. Respiratoires (très rares) :</u> • Œdème du poumon. <u>4.8.2.5. Rénaux (très rares) :</u>					langage Paresthésie Parésie Paralyse Convulsions Coma Dysgueusie Somnolence
	Affections oculaires				Troubles visuels Cécité transitoire
	Affections cardiaques		Extrasystoles	Tachycardie Bradycardie	Arythmie Fibrillation ventriculaire ou auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Cyanose Insuffisance cardiaque Angor Infarctus du myocarde Arrêt cardiaque
	Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension	Malaise vagal Vasodilatation Collapsus cardio-vasculaire
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Eternuements Toux Sensation de gorge serrée Bronchospasme Arrêt respiratoire Œdème du poumon ARDS Œdème laryngé Œdème pharyngé Asthme
	Affections gastro-intestinales		Nausées Vomissements		Douleurs abdominales Hypersalivation Hypertrophie des glandes salivaires Diarrhées Dysphagie
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Erythème Urticaire	Rash	Angiooedème Hypersudation
	Affections musculo-			Tremblements Douleurs	

- Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare.

4.8.2.6. Thyroïdiens (voir rubriques 4-4 et 4-5) (jamais rapportés avec Ioméron®).

4.8.2.7. Effets locaux (rares) :

- Douleur et œdème 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.
- Thrombophlébite (jamais rapportée avec Ioméron®).
- Voie intrathécale : douleur locale d'intensité mineure au point d'injection, fréquemment paresthésie et douleur radiculaire.

squelettiques et systémiques			dorsales	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë anurique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Douleur thoracique Réaction au point d'injection*	Asthénie Rigidité Pyrexie	Malaise Sensation locale de froid
Investigations			Augmentation transitoire de la créatininémie	Modifications mineures de l'ECG Élévation du segment ST

*Les réactions au point d'injection incluent la douleur au point d'injection, et le gonflement. Dans la majorité des cas, elles sont consécutives à une extravasation du produit de contraste. Elles sont en général transitoires et régressent sans séquelles. Des cas d'extravasation avec inflammation, nécrose cutanée et parfois développement d'un syndrome du compartiment ont été rapportés.

Des cas de thrombose des artères coronaires et d'embolie des artères coronaires ont été rapportés en tant que complications de procédures de cathétérisation. Comme avec tout produit de contraste iodé, de très rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell ont été rapportés après administration de Ioméron.

Enfants :

L'expérience chez l'enfant est limitée. Les essais cliniques ont porté sur 167 enfants. Le profil de tolérance est comparable chez l'enfant et l'adulte.

4.8.2. Administration intrathécale (Iomeron 200 250, 300)

Adultes

Les patients adultes inclus dans les essais cliniques étaient au nombre de 388.

Les effets les plus fréquemment observés après administration intrathécale de Iomeron ont été des maux de tête, vertiges, nausées, vomissements et douleurs dorsales. Ces effets sont généralement légers à modérés et transitoires. Les céphalées peuvent dans de rares cas durer plusieurs jours.

La plupart des effets surviennent en quelques heures (3 à 6 heures) après la procédure, conséquence de la diffusion du produit de contraste dans le liquide céphalo-rachidien vers l'espace intravasculaire. La plupart des réactions surviennent dans les 24 heures qui suivent l'injection.

	Classe système- organe	Effets indésirables			
		Très fréquents (≥1/10)	Fréquents : (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents : (≥1/1000 à <1/100)	Fréquence ne pouvant être déterminée*
	Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactoïde
	Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Perte de conscience Paraparésie Paresthésie Hypoesthésie Somnolence	Epilepsie
	Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension Vasodilatation	
	Affections gastro- intestinales		Nausées Vomissements		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Hypersudation Prurit	Rash
	Affections musculo- squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales Douleurs dans les extrémités	Raideur des muscles et du squelette Douleur dans la nuque	
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au point d'injection*	Sensation de chaleur Pyrexie	
*Les réactions au point d'injection incluent la douleur, l'inconfort et la sensation de chaleur au site d'injection. <u>Enfants</u> Aucun effet indésirable n'a été rapporté après l'administration intrathécale de loméron lors des essais cliniques et après commercialisation. <u>4.8.3. Administration dans les cavités corporelles</u> Après administration dans les cavités corporelles d'un produit de contraste iodé, la majorité des réactions survient quelques heures après l'administration compte tenu de l'absorption lente depuis la zone d'administration. Une augmentation des amylases sanguines est fréquente après ERCP. De très rares cas de pancréatite ont été rapportés. Les réactions rapportées après arthrographie ou fistulographie sont généralement liées aux manifestations irritatives qui s'ajoutent à l'inflammation préexistante des					

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.	tissus. Les réactions d'hypersensibilité sont rares, généralement légères et sous la forme de réactions cutanées. Toutefois le risque de réaction anaphylactoïde sévère ne peut être exclu. Comme avec les autres produits de contraste iodé, des douleurs pelviennes et un malaise peuvent survenir après une hystérosalpingographie. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr 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. En cas de surdosage accidentel par voie intrathécale, il convient de surveiller attentivement l'apparition de signes et de symptômes de perturbations du SNC chez le patient pendant au moins 24 heures. Ces signes peuvent être : une hyperréflexie croissante ou des crises tonico-cloniques, jusqu'à des crises d'épilepsie généralisées, une hyperthermie, une stupeur et une dépression respiratoire.
--	--