



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

Ioxitalamate de sodium

TELEBRIX 12 SODIUM, solution pour administration intra-vésicale

1 flacon en verre de 250 ml (CIP : 34009 317 160 1 3)

Laboratoire GUERBET France

Code ATC	V08AA05 (acide ioxitalamique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé pour : - Urétrocystographie rétrograde, - Cystographie sus-pubienne »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	15 décembre 1997 (procédure nationale) Rectificatifs le 18/01/2013 et le 16/01/2018 impactant plusieurs sections du RCP, présenté en Annexe.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription médicale.	
Classification ATC	2016 V V08 V08A V08AA V08AA05	Divers Produits de contraste Produits de contraste iodés Produits de contraste de haute osmolalité, hydrosolubles, à tropisme rénal Acide ioxitalamique

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans ses derniers avis de renouvellement du 15 mai 2013, la Commission a considéré que le SMR de TELEBRIX 12 SODIUM était important dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.
Produit de contraste destiné à être utilisé pour :
- Urétrocystographie rétrograde,
- Cystographie sus-pubienne»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2007 au 31 juillet 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ».

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2017), TELEBRIX 12 SODIUM n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Aucune nouvelle donnée concernant la stratégie de radiologie diagnostique n'a été publiée depuis la précédente évaluation par la Commission le 15 mai 2013.

La place de TELEBRIX 12 SODIUM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée et les explorations radiologiques se font selon le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale¹.

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 mai 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les explorations radiologiques réalisées avec TELEBRIX 12 SODIUM sont réalisées dans des pathologies diverses dont le caractère de gravité dépend des résultats de l'exploration.

► Cette spécialité est un produit de contraste utilisé dans le cadre d'examens à visée diagnostique.

► Le rapport efficacité/effet indésirables de cette spécialité est important.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention dans ces indications diagnostiques.

► Il existe des alternatives.

► Intérêt de santé publique : L'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée. En l'absence de données concernant l'apport diagnostique de TELEBRIX 12 SODIUM par voie

¹ Guide de bon usage des examens d'imagerie médicale [internet] <http://gbu.radiologie.fr>

intravésicale par rapport aux alternatives disponibles, son impact sur la santé des patients nécessitant des examens diagnostiques avec utilisation de produits de contraste n'est pas quantifiable.

Compte tenu de la disponibilité d'autres produits de contraste et d'alternatives thérapeutiques, TELEBRIX 12 SODIUM ne présente pas d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TELEBRIX 12 SODIUM 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'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Modification (**Suppressions** / **Ajouts**) du RCP de la spécialité TELEBRIX GASTRO (300 mg I/mL), solution pour administration intra-vésicale depuis le dernier renouvellement.

RCP en vigueur le 12 avril 2011		RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018													
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Pour 100 mL de solution : Ioxitalamate de sodium quantité correspondant en iode - Teneur en iode par mL : 120 mg - Viscosité à 20 °C : 1.7 mPa.s - Viscosité à 37 °C : 1.1 mPa.s - Osmolalité: 640 mOsm / kg		2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Pour 100 mL de solution : Ioxitalamate de sodium quantité correspondant en iode - Teneur en iode par mL : 120 mg - Masse d'iode par flacon de 250 mL : 30 g													
3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour administration intra-vésicale.		3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution pour administration intra-vésicale. - Viscosité à 20 °C : 1.7 mPa.s - Viscosité à 37 °C : 1.1 mPa.s - Osmolalité: 640 mOsm / kg													
4.1 Posologie et mode d'administration <table><tr><th>Indications</th><th>Dose moyenne mL/kg</th></tr><tr><td>Urétrocystographie rétrograde</td><td>Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter</td></tr><tr><td>Cystographie sus-pubienne</td><td>Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter</td></tr></table>		Indications	Dose moyenne mL/kg	Urétrocystographie rétrograde	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter	Cystographie sus-pubienne	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter	4.1 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> <table><tr><th>Indications</th><th>Dose moyenne mL/kg</th></tr><tr><td>Urétrocystographie rétrograde</td><td>Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter</td></tr><tr><td>Cystographie sus-pubienne</td><td>Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter</td></tr></table> <u>Mode d'administration</u> Le produit doit être administré par administration intravésicale.		Indications	Dose moyenne mL/kg	Urétrocystographie rétrograde	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter	Cystographie sus-pubienne	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter
Indications	Dose moyenne mL/kg														
Urétrocystographie rétrograde	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter														
Cystographie sus-pubienne	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter														
Indications	Dose moyenne mL/kg														
Urétrocystographie rétrograde	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter														
Cystographie sus-pubienne	Posologie à adapter au volume de l'organe à injecter														
4.3 Contre-indications Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients ;		4.3 Contre-indications Hypersensibilité à l'acide ioxitalamique ou à l'un des excipients													

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection du TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg I/mL), solution injectable ; - Injection par voie vasculaire ou intrathécale ; - Thyréotoxicose manifeste ;	mentionnés à la rubrique 6.1. - Antécédent de réaction cutanée majeure immédiate ou retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection du TELEBRIX 12 SODIUM. - Injection par voie intravasculaire. L'administration intrathécale ou sous-arachnoïdienne (ou épidurale) de TELEBRIX 12 SODIUM pour une myélographie, une ventriculographie cérébrale ou une cisternographie est contre-indiquée en raison de la possibilité de réactions neurotoxiques graves et pouvant mettre en jeu le pronostic vital (par exemple myoclonus ou épilepsie). - Thyréotoxicose manifeste.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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	4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 <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 :

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
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	- 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. 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 TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale (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 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 4.4.2.5.) 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	<u>4.4.1. Mises en garde spéciales</u> <u>4.4.1.1. Hypersensibilité</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 TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale (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 ré administration du même, ou éventuellement d'un autre, produit de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. <u>4.4.1.2. Produits de contraste iodés et thyroïde</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 de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
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>4.4.2. Précautions d'Emploi</u> <u>4.4.2.1. Intolérance aux produits de contraste iodés :</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) (voir rubrique 4.8). Les précautions d'emploi suivantes sont à considérer si l'intégrité de la paroi vésicale ne peut être confirmée préalablement à l'administration du produit : <u>4.4.2.2. Asthme</u> L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit	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>4.4.2. Précautions d'Emploi</u> <u>4.4.2.1. Intolérance aux produits de contraste iodés :</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'hypersensibilité. 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. • à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. 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) (voir rubrique 4.8). Les précautions d'emploi suivantes sont à considérer si l'intégrité de la paroi vésicale ne peut être confirmée préalablement à l'administration du produit : <u>4.4.2.2. 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

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
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. 4.4.2.3. <u>Dysthyroïdie</u> A la suite de l'administration 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. 4.4.2.4. <u>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). 4.4.2.5. <u>Phéochromocytome</u> Des crises hypertensives ont été rapportées après injection intravasculaire de produit de contraste iodé chez les patients atteints de phéochromocytome. La prise en charge doit donc être adaptée si besoin avant l'examen. 4.4.2.6. <u>Myasthénie</u> L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. 4.4.2.7. <u>Majoration des effets secondaires</u> Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé 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.	déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. 4.4.2.3. <u>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). 4.4.2.4. <u>Myasthénie</u> L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. 4.4.2.5. <u>Majoration des effets secondaires</u> Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodé 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.

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>4.5.1. Médicaments</u> Radiopharmaceutiques (voir rubrique 4.4.1. 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 radiopharmaceutiques sécrétés par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'administration 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'administration de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. + 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>4.5.2. Autres formes d'interactions</u> Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>4.5.1. Médicaments</u> + 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. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêta-bloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique. Ces patients peuvent être réfractaires au traitement standard des réactions d'hypersensibilité avec les agonistes bêta. Le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. + Interleukine 2 Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée bouffée congestive, érythème, fièvre ou symptômes grippaux, ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
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.	<u>4.5.2. Autres formes d'interactions</u> 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. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être aggravées chez les patients traités par bêta-bloquants, et en particulier en présence d'asthme bronchique.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Embryotoxicité</u> 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. <u>Foetotoxicité</u> 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.	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Étant donné que l'exposition aux radiations doit être généralement évitée pendant la grossesse, indépendamment de l'utilisation ou non d'un produit de contraste, le bénéfice d'un examen radiologique doit être pesé soigneusement. <u>Embryotoxicité</u> 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. <u>Foetotoxicité</u> 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. La fonction thyroïdienne de nouveau-nés exposés in utero doit être évaluée et surveillée. 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.

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
Fertilité 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.	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. Fertilité 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.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet.	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Du fait des propriétés pharmacologiques du TELEBRIX 12 SODIUM lui-même, un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines est peu probable.
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 comprise entre $\geq 0,01\%$ 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. Cutanéomuqueux (très rare) : - immédiates : prurit, érythème, urticaire localisé ou étendu, oedème	4.8. Effets indésirables Depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration de TELEBRIX (toutes formes) sont l'hypersensibilité (notamment réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde et choc anaphylactique), urticaire, rash (notamment érythème et rash maculopapulaire) et des réactions au site d'injection (telles que œdème, douleur et inflammation). Les réactions d'hypersensibilité sont habituellement immédiates (pendant l'administration ou dans l'heure qui suit le début de l'administration) ou parfois retardées (de une heure à plusieurs jours après l'administration), et se manifestent sous la forme de réactions cutanées indésirables. Les réactions immédiates comportent un ou plusieurs effets successifs ou concomitants, avec habituellement des réactions cutanées, des troubles respiratoires et/ou cardio-vasculaires, qui

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018	
de la face, oedème de Quincke. retardées : exanthème maculo-papuleux, et exceptionnellement : syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. Non rapporté avec TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale : eczéma, érythème polymorphe.	peuvent être les premiers signes de choc, pouvant rarement être fatal. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).	
4.8.1.2. Respiratoires (très rare) :	Classe de systèmes d'organes	Fréquence : Effet indésirable
Toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, œdème laryngé, laryngospasme, arrêt respiratoire.	Affections du système immunitaire	Fréquence inconnue : choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité
Non rapporté avec TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale : crise d'éternuements.	Affections endocriniennes	Fréquence inconnue : crise thyrotoxique*, hyperthyroïdie*, troubles thyroïdiens*
4.8.1.3. Cardio-vasculaires (très rare) :	Affections psychiatriques	Fréquence inconnue : état confusionnel, agitation
Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque.	Affections du système nerveux	Fréquence inconnue : syncope, convulsion, tremblements, vertiges, céphalées, parésies/paralysies, paresthésies
Non rapporté avec TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale : bradycardie.	Affections cardiaques	Fréquence inconnue : Tachycardie
4.8.1.4. Autres manifestations (très rare) :	Affections vasculaires	Fréquence inconnue : Hypotension, collapsus circulatoire
Nausées, vomissements, douleurs abdominales.	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence inconnue : œdème laryngé, œdème pulmonaire, dyspnée, toux
4.8.2. Autres effets indésirables	Affections gastro-intestinales	Fréquence inconnue : diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales
4.8.2.1. Cardiovasculaires (très rare)	Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquence inconnue : <i>Immédiats</i> : angioœdème, urticaire, prurit, érythème <i>Retardés</i> : rash maculo-papulaire
- Malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquents 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.	Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence inconnue : insuffisance rénale aiguë, anurie
4.8.2.2. Neurosensoriels (très rare)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence inconnue : œdème, œdème de la face, douleurs, malaise, sensation de chaleur
- 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, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, convulsions, coma. Non rapporté avec TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour		

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018	
administration intra-vésicale : hallucinations, amnésie, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoire), troubles auditifs, modifications mineures de l'EEG, somnolence.	Investigations	Fréquence inconnue : augmentation de la créatininémie
<u>4.8.2.3. Digestifs (très rare)</u> - Nausées, vomissements. - Douleurs abdominales et diarrhée surtout liées à l'administration par voie orificielle digestive haute ou basse. Non rapporté avec TELEBRIX 12 SODIUM (120 mg d'I/mL), solution pour administration intra-vésicale : hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l' examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût, augmentation de l'amylasémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE.	* Une thyrotoxicose peut survenir chez des patients ayant une hyperthyroïdie asymptomatique ou non contrôlée, de même que chez des patients ayant des nodules thyroïdiens autonomes (précautions particulières avec les patients âgés). L'occurrence des symptômes peut être retardée (de plusieurs mois) après l'administration. ** Le trouble thyroïdien peut être l'exacerbation d'un goitre. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez les nouveau-nés (prématurés) ayant reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres produits de contraste iodés ou avec TELEBRIX via une autre voie d'administration. Ils sont donc susceptibles de survenir également au cours d'un traitement avec TELEBRIX.	
<u>4.8.2.4. Respiratoires (très rare)</u> Oedème du poumon.		
<u>4.8.2.5. Rénaux (voir rubriques 4.4)</u> Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est très rare.		
<u>4.8.2.6. Thyroïdiens (voir rubriques 4.4 et 4.5)</u>		
	Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
	Affections psychiatriques	Hallucinations, anxiété
	Affections du système nerveux	Coma, œdème cérébral, amnésie, troubles de la parole, somnolence, dysgeusie
	Affections oculaires	Troubles visuels, photophobie, cécité transitoire
	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Troubles de l'audition
	Affections cardiaques	Arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine, troubles du rythme, bradycardie
	Affections vasculaires	Thrombophlébite ¹

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018	
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Arrêt respiratoire, pneumonie par aspiration ² , laryngospasme, bronchospasme, sensation de gorge serrée, éternuements
	Affections gastro-intestinales	Pancréatite ³ , iléus ⁴ , hypertrophie des glandes parotides, hypersécrétion salivaire
	Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme, eczéma
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie ⁵
	Affections des organes de reproduction et des seins	Douleurs pelviennes
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Extravasation au site d'injection, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection, œdème au site d'injection, nécrose au site d'injection ⁶
	Investigations	Électroencéphalogramme anormal, élévation de l'amylose sanguine
¹ après administration intravasculaire ² chez les patients ayant des troubles de la déglutition, voie orale ³ après cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ⁴ après administration entérale ⁵ en cas d'arthrographie ⁶ en cas d'extravasation		
Population pédiatrique La nature prévisible des effets indésirables associés à TELEBRIX 12 SODIUM est la même que celle des effets rapportés chez les adultes. Leur fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.		
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 le système national de		

RCP en vigueur le 12 avril 2011	RCP en vigueur depuis le 16 janvier 2018
	déclaration : 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 Sans objet.	4.9. Surdosage La toxicité d'un surdosage de TELEBRIX 12 SODIUM a peu de chances de survenir avec une administration intravésicale. Le surdosage augmente le risque de néphropathie et peut entraîner diarrhées, déshydratation, déséquilibre électrolytique, troubles hémodynamiques et cardiovasculaires. En cas de très fortes doses, 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.