

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2016

iohexol

OMNIPAQUE 180 mg d'I/mL, solution injectable

B/1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 3326 810 5 1)

OMNIPAQUE 240 mg d'I/mL, solution injectable

B/1 flacon en PP de 50 mL (CIP : 34009 3346 005 0 0)

B/1 flacon en PP de 100 mL (CIP : 34009 3353 137 6 8)

OMNIPAQUE 300 mg d'I/mL, solution injectable

B/1 flacon en verre de 10 mL (CIP : 34009 3326 815 7 0)

B/1 flacon en PP de 50 mL (CIP : 34009 346 007 3 9)

B/1 flacon en PP de 50 mL avec seringue microperfuseur (CIP : 34009 3333 498 3 7)

B/1 flacon en PP de 100 mL (CIP : 34009 3353 185 0 3)

B/1 flacon en PP de 150 mL (CIP : 34009 3353 186 7 1)

B/1 flacon en PP de 200 mL (CIP : 34009 3353 189 6 1)

B/1 flacon en PP de 100 mL + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 755 3 0)

B/1 flacon en PP de 100 mL + seringue pour injecteur Medrad (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 757 6 9)

B/1 flacon en PP de 150 mL + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 758 2 0)

B/1 flacon en PP de 150 mL + seringue pour injecteur Medrad (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 759 9 8)

OMNIPAQUE 350 mg d'I/mL, solution injectable

B/1 flacon en verre de 20 mL (CIP : 34009 3326 819 2 1)

B/1 flacon en PP de 50 mL (CIP : 34009 3346 011 0 1)

B/1 flacon en en PP polypropylène de 50 ml avec seringue microperfuseur (CIP : 34009 3333 497 7 6)

B/1 flacon en PP de 100 mL (CIP : 34009 3353 180 9 1)

B/1 flacon en PP de 150 mL (CIP : 34009 3353 181 5 2)

B/1 flacon en PP de 200 mL (CIP : 34009 3353 183 8 1)

B/1 flacon en PP de 100 mL + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 765 9 9)

B/1 flacon en PP de 100 mL + seringue pour injecteur Medrad (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 766 5 0)

B/1 flacon en PP de 150 mL + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter, (CIP : 34009 266 767 1 1)

B/1 flacon en PP de 150 mL + seringue pour injecteur Medrad (+ microperfuseur + raccord) et cathéter (CIP : 34009 266 768 8 9)

Laboratoire GE HEALTHCARE

Code ATC	V08AB02 (produit de contraste iodé)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>OMNIPAQUE 180 mg d'iode/ml, solution injectable</u> « Médicament à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour : - myélographie lombaire, thoracique, - tomodensitométrie en injection lombaire. » <u>OMNIPAQUE 240 mg d'iode/ml, solution injectable</u> « Médicament à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour : - phlébographie, - urographie, - myélographies lombaire, thoracique, cervicale, - tomodensitométrie en injection lombaire. » <u>OMNIPAQUE 300 d'iode/ml, solution injectable</u> « Médicament à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour : - urographie, - phlébographie, - tomodensitométrie, - angiocardigraphie, - angiographie, - myélographie lombaire, cervicale. » <u>OMNIPAQUE 350 mg d'iode/ml, solution injectable</u> « Médicament à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour : - urographie, - angiocardigraphie, - angiographie, - tomodensitométrie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 16/04/1984 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	V V08 V08A V08AB V08AB02	Divers Produits de contraste Produits de contraste iodés Produits de contraste de basse osmolalité, hydrosolubles, à tropisme rénal IOHEXOL

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 et d'inscription du 15 mai 2013, la Commission a considéré que le SMR de OMNIPAQUE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« OMNIPAQUE 180 mg d'IODE/ml, solution injectable

Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour :

- myélographie lombaire, thoracique,
- tomodensitométrie en injection lombaire. »

OMNIPAQUE 240 mg d'I/ml, solution injectable

« Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour :

- phlébographie,
- urographie,
- myélographies lombaire, thoracique, cervicale,
- tomodensitométrie en injection lombaire. »

OMNIPAQUE 300 d'I/ml, solution injectable

« Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour :

- urographie,
- phlébographie,
- tomodensitométrie,
- angiocardiographie,
- angiographie,
- myélographie lombaire, cervicale. »

OMNIPAQUE 350 mg d'i/ml, solution injectable

« Médicament à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour :

- urographie,
- angiocardiographie,
- angiographie,
- tomodensitométrie. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}, qui ne remettent pas en cause l'efficacité de ce produit (cf. Tableau 1).

Tableau 1 : résumé des études cliniques

Référence étude	Objectifs, méthode, examen	N patients, caractéristiques	Critères d'analyse	Résultats
Honoris L et al. Int J Cardiol 2015	- Comparaison prospective iohexol 350, iopamidol 370, iodixanol 270 et iodixanol 320 - Coroscanner - Evaluation par mesure du rehaussement de contraste	513 patients - iohexol 350 : 133 - iopamidol 370 : 160 - iodixanol 270 : 84 - iodixanol 320 : 136	Qualité des images (échelle 4 points) par mesure du rehaussement de contraste (aorte, myocarde, artère coronaire gauche, artère interventriculaire antérieure, artères coronaires droites distale et proximale)	Qualité des images (échelle 4 points) non significativement différente entre iohexol 350 (3,20/4), iopamidol 370 (3,07/4), iodixanol 320 et 270 (3,27/4) (p=0,09)
Whang H et al. J Comput Assist Tomogr 2015	- Comparaison prospective iodixanol 270 et iohexol 350 - Coroscanner - Evaluation par mesure du rehaussement de contraste	80 patients avec pontage coronarien - iodixanol 270 : 40 - iohexol 350 : 40	- Qualité des images (échelle 4 points) - Mesure de la valeur moyenne d'atténuation (mesure en UH, résultats en déviation standard)	- Score de qualité des images supérieur pour groupe iodixanol (p=0,027) dans les greffes artérielles, mais NS dans les greffes veineuses. - Pas de différence significative sur la déviation standard des valeurs moyennes d'atténuation de l'aorte ascendante.
Choi T-Y et al. Int J Cardiol 2012	- Comparaison prospective iodixanol 320 et iohexol 350 - Scanner cardiaque - Evaluation par mesure du rehaussement de contraste	300 patients en évaluation de maladie coronarienne - iodixanol 270 : 150 - iohexol 350 : 150	- Rehaussement et atténuation moyenne (UH) - Qualité des images (échelle 4 points)	- Pas de différence significative de rehaussement au niveau de l'aorte ascendante (p=0,93, de la cavité du ventricule gauche (p=0,63) ou du bruit de fond (p=0,63). - Pas de différence significative de qualité des images (p=0,63) ou sur la présence d'artefacts (p=0,72).

¹ Honoris L et al. Comparison of contrast enhancement, image quality and tolerability in Coronary CT angiography using 4 contrast agents: A prospective randomized trial. Int J Cardiol 2015;186:126-8.

² Wang H et al. Coronary Computed Tomographic Angiography in Coronary Artery Bypass Grafts: Comparison Between Low-Concentration Iodixanol 270 and Iohexol 350. J Comput Assist Tomogr 2015;39:112-8.

³ Choi T-Y et al. Comparison of iodixanol 320 and iohexol 350 in image quality during 64-slice multidetector computed tomography: Prospective randomized study. Int J Cardiol 2012;158:134-8

04.2 Tolérance

- ▶ Le laboratoire a fourni des données de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} juin 2011 au 31 janvier 2016.
- ▶ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (Cf. annexe).
- ▶ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), OMNIPAQUE a fait l'objet de 3 760 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité 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 compte⁴.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 mai 2013, la place d'OMNIPAQUE 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 mai 2013 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'exams à visée diagnostique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, les autres produits de contraste iodés de basse osmolalité.
- ▶ 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 OMNIPAQUE 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.

⁴ 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

Section du RCP	Date du rectificatif	Ancien libellé	Libellé modifié
4.4	25/05/2016	- Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. - le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles : a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés. b) L'administration <i>per os</i> ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent : - Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales - Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal <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	- Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. Quelles que soient la quantité de produit de contraste et la voie d'administration utilisée, des symptômes tels qu'angioedème, conjonctivite, toux, prurit, rhinite, éternuements et urticaire peuvent indiquer une réaction d'hypersensibilité nécessitant un traitement. - le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles : a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable: des effets systémiques peuvent être observés. b) l'administration <i>per os</i> ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent : - Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales. - Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal. <u>4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés</u> <u>4.4.1.1 Mises en garde spéciales</u> <u>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. Ces réactions se manifestent habituellement par des symptômes cutanés ou respiratoires mineurs tels que légères difficultés respiratoires, rougeurs de la peau (érythème), urticaire, prurit ou œdème du visage. Les réactions sévères telles qu'angioedème, œdème sous-glottique, spasme bronchique et choc sont rares. Ces réactions surviennent habituellement dans l'heure qui suit l'administration du produit de contraste. Dans de rares cas, l'hypersensibilité peut apparaître de façon retardée (après quelques heures ou quelques jours), mais ces cas mettent rarement en jeu le pronostic vital et affectent principalement la peau. 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 OMNIPAQUE (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, produits de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. <u>Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.)</u> Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. <u>4.4.1.2. Précautions d'Emploi</u> <u>4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé</u> Avant l'examen : • identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer : • une surveillance médicale • le maintien d'une voie d'abord veineuse Après l'examen : • Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai. • Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8. Effets indésirables).	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 OMNIPAQUE (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, produits de contraste iodé et sont donc considérés comme sujets à risque. <u>Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.)</u> Il convient de s'assurer avant l'administration de produit de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. <u>4.4.1.2. Précautions d'Emploi</u> <u>4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé</u> Avant l'examen : • Identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Il est néanmoins possible qu'ils n'empêchent pas la survenue d'un choc anaphylactique et il est possible qu'ils en masquent les symptômes initiaux. Les produits de contraste iodés ne doivent être utilisés qu'à condition de pouvoir mettre en œuvre un traitement d'urgence. Ceci implique la disponibilité de l'équipement technique et médical nécessaire, d'une expérience médicale suffisante et d'un personnel compétent. En principe, les mesures nécessaires à un traitement immédiat des réactions graves et le matériel requis pour répondre à une urgence doivent être disponibles. Lorsqu'un état de choc est imminent, l'administration du produit de contraste doit être immédiatement arrêtée et – si nécessaire – un traitement intraveineux spécifique doit être instauré. Le maintien d'une canule souple ou d'un cathéter à demeure (afin de disposer d'un abord veineux immédiat) est recommandé pendant toute la durée de l'examen radiographique. 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). Hydratation
--	--	---	---

		<u>4.4.1.2.2. Insuffisance rénale</u> Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes : • identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux. • hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant • 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 la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale : l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale : la metformine est contre-indiquée. En urgence : si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place : arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique. Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée. <u>4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique</u> Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique	Une hydratation suffisante doit être assurée avant et après l'administration du produit de contraste. Si nécessaire, le patient doit être hydraté par voie intraveineuse jusqu'à élimination complète du produit de contraste. Ceci s'applique en particulier aux patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale, une dysprotéinémie ou une paraprotéinémie, un diabète sucré, une hyperuricémie, ainsi qu'aux nouveau-nés, aux nourrissons, aux tout jeunes enfants, aux patients âgés et aux patients en mauvais état général. <u>4.4.1.2.2. Insuffisance rénale</u> Il peut apparaître une insuffisance rénale réversible. Des antécédents de néphropathie, des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste, une insuffisance rénale préexistante, une néphropathie diabétique, un âge supérieur à 60 ans, une déshydratation, une artériosclérose avancée, une insuffisance cardiaque décompensée, de fortes doses de produit de contraste et des injections multiples, une administration directe de produit de contraste dans l'artère rénale, une exposition à d'autres substances néphrotoxiques, une hypertension sévère et chronique, une hyperuricémie et une paraprotéinémie (par ex. plasmocytome, macroglobulinémie), enfants de moins de 1 an, sujets âgés athéromateux sont des facteurs prédisposants. Les mesures préventives recommandées sont les suivantes : • identifier les patients à risque, • hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant. Si nécessaire, maintenir une voie d'abord veineuse après la procédure et jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé par les reins, • 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), • réduire la dose à son minimum, • 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 Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée. <u>Patients diabétiques traités par la metformine</u> • prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur le débit de filtration glomérulaire. 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, du pH plasmatique et recherche des signes d'acidose lactique. <u>4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique</u> Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique
--	--	---	---

	s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste. <u>4.4.1.2.4. Asthme</u> L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. <u>4.4.1.2.5. Dysthyroïdie</u> A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. <u>4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères</u> En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.	s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste. <u>4.4.1.2.4. Asthme</u> L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un produit de contraste iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. <u>4.4.1.2.5. Dysthyroïdie</u> En raison de la présence d'iodure dans les solutions et de l'iode également libéré par désiodation après l'administration, les produits de contraste iodés influencent la fonction thyroïde. Ceci peut induire une hyperthyroïdie ou même une crise thyrotoxisque chez les patients prédisposés. A ce propos, les patients à risque sont ceux présentant une hyperthyroïdie manifeste qui n'a pas encore été diagnostiquée, ceux atteints d'une hyperthyroïdie latente (souvent des patients présentant un goitre nodulaire) et ceux présentant un nodule thyroïdien autonome (souvent des patients âgés, notamment dans les régions présentant un manque d'iode). Si une administration de produits de contraste iodés est programmée chez des patients présentant un risque potentiel, leur fonction thyroïdienne doit être évaluée avant la réalisation de l'examen radiologique et une hyperthyroïdie ou un nodule thyroïdien autonome doit être exclu. Avant d'administrer un produit de contraste iodé, il convient de s'assurer que le patient ne va pas bénéficier d'une scintigraphie thyroïdienne ou de tests de la fonction thyroïdienne ou encore d'un traitement par iode radioactif, car l'administration de produits de contraste iodés, quelle qu'en soit la voie, perturbe les dosages hormonaux et la fixation de l'iode par la thyroïde ou les métastases d'un cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'excrétion urinaire de l'iode. (Voir aussi rubrique 4.5). A la suite d'une injection de produit de contraste iodé, il existe également un risque d'induction d'une hypothyroïdie. Ce risque d'hypothyroïdie existe également chez les nouveau-nés qui ont reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. <u>4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères</u> En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé. Les patients atteints de maladies cardiaques sévères, de maladies cardiovasculaires et d'hypertension pulmonaire ont un plus grand risque de variations sévères des paramètres hémodynamiques et électrophysiologiques cardiaques (stimulation et conduction). Ceci est spécialement vrai après une administration intracoronaire, ventriculaire gauche ou ventriculaire droite du produit de contraste (voir également rubrique 4.8). Les patients présentant une insuffisance cardiaque, une coronaropathie sévère, un angor instable, une valvulopathie, des antécédents d'infarctus du myocarde, un pontage coronarien ou une hypertension artérielle pulmonaire sont plus prédisposés aux réactions cardiaques. Chez les patients âgés et les patients présentant des cardiopathies
--	---	---

		préexistantes, les réactions accompagnées de signes ischémiques à l'ECG et d'arythmies sont plus fréquentes. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, l'injection intravasculaire de produit de contraste peut induire un œdème pulmonaire. <u>4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central</u> Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas : - en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice). - en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. <u>4.4.1.2.8. Phéochromocytome</u> Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. <u>4.4.1.2.9. Myasthénie</u> L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. <u>4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires</u> Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.	<u>4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central</u> Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas : - en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice). - en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. - La prudence est recommandée en cas d'administration intravasculaire chez des patients présentant un infarctus cérébral aigu ou une hémorragie intracrânienne aiguë ainsi que chez ceux atteints de maladies entraînant une altération de la barrière hémato-encéphalique, les patients présentant un œdème cérébral ou une démyélinisation aiguë. Des tumeurs ou des métastases intracrâniennes et une épilepsie peuvent augmenter la fréquence des crises convulsives après administration d'un produit de contraste. Les symptômes neurologiques provoqués par des métastases ainsi que les pathologies dégénératives ou inflammatoires peuvent être aggravés par l'administration de produits de contraste. L'injection intra-artérielle de produit de contraste peut induire un vasospasme responsable d'une ischémie cérébrale. Les patients présentant des maladies cérébro-vasculaires symptomatiques, des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de fréquents accidents ischémiques transitoires ont un risque accru de complications neurologiques dus au produit de contraste après une injection intra-artérielle. <u>4.4.1.2.8. Phéochromocytome</u> Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée (alpha-bloquants) avant l'examen. <u>4.4.1.2.9. Myasthénie</u> L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. <u>4.4.1.2.10. Majoration des effets secondaires</u> Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. <u>Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.</u> <u>4.4.1.2.11. Drépanocytose</u> Lorsqu'ils sont injectés par voie intraveineuse ou intra-artérielle, les produits de contraste peuvent favoriser une falciformation des hématies chez les sujets atteints d'une forme homozygote de drépanocytose.
--	--	--	---

		<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 injectables par voie intrathécale</u> <u>Précautions d'emploi</u> L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.	<u>4.4.1.2.12. Autres facteurs de risque</u> Chez les patients souffrant de maladies auto-immunes, il a été observé des cas de vascularite grave ou des syndromes du type de celui de Stevens-Johnson. Les maladies neurologiques ou vasculaires sévères, notamment celles présentes chez les personnes âgées, sont des facteurs de risque de survenue de réactions aux produits de contraste. <u>4.4.1.2.13 Extravasation</u> L'extravasation de produit de contraste peut en de rares occasions causer des douleurs locales, et œdèmes et érythèmes, qui régressent généralement sans séquelles. Cependant, des inflammations et même des nécroses tissulaires ont été observées. L'élévation et le refroidissement de la région affectée sont recommandés en tant que mesures de routine. La décompression chirurgicale peut être nécessaire en cas de syndrome de compartiment. <u>4.4.1.2.14 Population pédiatrique</u> Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez les nourrissons prématurés, chez les nouveau-nés et chez les autres enfants après administration de produit de contraste iodé. Les prématurés sont particulièrement sensibles aux effets de l'iode. Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne des nouveau-nés durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Une surveillance de la fonction thyroïdienne est recommandée entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés de faible poids ou les prématurés (voir aussi rubrique 4.6). Particulièrement chez les nourrissons et les petits enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produit de contraste. Les traitements néphrotoxiques doivent être suspendus. Le débit de filtration glomérulaire moindre, âge-dépendant, chez les nourrissons peut aussi provoquer une excrétion ralentie des produits de contraste. Les petits 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 injectables par voie intrathécale</u> <u>Précautions d'emploi</u> L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale. Les malades sous traitement 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 et le thorax surélevées de 20° 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. Les patients susceptibles d'avoir un seuil épileptogène bas ne doivent pas être laissés seuls pendant les 24 premières heures. <u>4.4.2.2. Cathétérisme vasculaire</u> Lors de la réalisation de procédures de cathétérisme vasculaire, une attention particulière doit être réservée à la technique angiographique et le cathéter doit être rincé fréquemment (avec une solution d'héparine) de manière à minimiser le risque de thrombose et d'embolie lié à la procédure. <u>Coagulopathie</u>
--	--	--	--

			Une angiographie par cathétérisme avec produit de contraste entraîne un risque d'événements thromboemboliques. In vitro, les produits de contraste non ioniques ont un plus faible effet anticoagulant que les produits de contraste ioniques. Ceci doit être pris en compte au cours d'un cathétérisme car, en dehors des produits de contraste, de nombreux autres facteurs peuvent également favoriser le développement d'événements thromboemboliques. Ces facteurs sont les suivants : durée de l'examen, nombre d'injections, type de cathéter et de seringue, existence de maladies sous-jacentes et médicaments concomitants. Afin de minimiser le risque de thrombo-embolie lié à l'examen, il convient de respecter une technique angiographique très rigoureuse et d'irriguer fréquemment les cathéters utilisés (ex : avec une solution d'héparine), en outre, la durée de l'examen devra être aussi courte que possible. La prudence est également recommandée chez les patients présentant une homocystéinurie (risque d'induction d'une thrombo-embolie).
4.5	25/05/2016	<u>4.5.1. Médicaments</u> + Metformine chez le diabétique (cf. rubrique 4.4 Précautions d'emploi — Insuffisance rénale). + Radiopharmaceutiques (cf. rubrique 4.4 Mise 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 iodé. + Béta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. + Diurétiques En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation 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'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.	<u>4.5.1. Médicaments</u> + Metformine chez le diabétique (voir rubrique 4.4 — Insuffisance rénale). + Radiopharmaceutiques (voir rubrique 4.4/Mises en garde spéciales) 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 iodé. + Béta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. + Diurétiques En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. + Interleukine 2 Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 et interférons (voie intraveineuse): érythème, éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale. + Autres médicaments L'utilisation concomitante de certains neuroleptiques, ou antidépresseurs tricycliques est susceptible de réduire le seuil épileptogène et donc d'augmenter le risque de crises convulsives induites. Les 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'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.

4.6	25/05/2016	<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. <u>Mutagénicité et fertilité</u> 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. <u>Allaitement</u> Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement.	<u>Grossesse</u> <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> Comme au cours de la grossesse, l'exposition aux rayons X doit être évitée autant que possible, avec ou sans agent de contraste iodé, le bénéfice de l'examen par rayon X devra être envisagé avec précaution. 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. A part l'exposition du fœtus aux radiations, la prise en considération du bénéfice-risque après administration d'un produit de contraste iodé devra également prendre en compte la sensibilité de la thyroïde fœtale à l'iode, car la surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale. 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. 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. <u>Mutagénicité et fertilité</u> 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. <u>Allaitement</u> Les produits de contraste sont faiblement excrétés dans le lait maternel et des quantités minimales sont absorbées par l'intestin. Dans une étude, la quantité de iohexol excrétée dans le lait maternel dans les 24 heures suivant l'administration était de 0,5% de la dose. La quantité de iohexol ingérée par le bébé dans les premières 24 heures correspond à seulement 0,2% de la dose pédiatrique. Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.
4.7	25/05/2016	Sans objet.	Il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines pendant l'heure qui suit la dernière administration ou pendant 24 heures en cas d'administration intrathécale (voir section 4.4). Cependant, une évaluation au cas par cas doit être réalisée si des symptômes persistent après une myélographie.
4.8	25/05/2016	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 $< 0,01\%$	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 $< 0,01\%$

	<u>4.8.1. Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité (rare)</u> Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants : <u>4.8.1.1. Cutané – muqueux (peu fréquents)</u> • immédiates : prurit, érythème, rougeur, urticaire localisé ou étendue, oedème de Quincke • retardées : eczéma, exanthème maculo papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. <u>4.8.1.2. Respiratoires (peu fréquents)</u> Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire. <u>4.8.1.3. Cardio-vasculaires (peu fréquents)</u> Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque. <u>4.8.1.4. Autres manifestations (peu fréquentes)</u> Nausées, vomissements, douleurs abdominales <u>4.8.2. Autres effets indésirables</u> <u>4.8.2.1. Cardiovasculaires (peu fréquents)</u> • 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. <u>4.8.2.2. Neurosensoriels (peu fréquents)</u> • Administration systémique : sensation de chaleur, céphalées.	<u>4.8.1. Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité (rare)</u> Les réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester indépendamment de la dose et du mode d'administration. Des symptômes modérés peuvent représenter les premiers signes d'une réaction ou d'un choc anaphylactoïde grave. L'administration de produit de contraste doit dans ce cas être arrêtée immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique administré par la voie d'abord vasculaire. Les réactions d'hypersensibilité cutanées tardives peuvent apparaître jusqu'à plusieurs jours après administration. Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants: <u>4.8.1.1. Cutané – muqueux</u> Peu fréquent : • immédiates: prurit, érythème, rougeur, urticaire localisé ou étendue, oedème de Quincke • retardées: eczéma, exanthème maculo papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. Rare : conjonctivite Fréquence inconnue : Vascularite, nécrose toxique épidermique, dermatite bulleuse, rash avec éosinophilie et symptômes systémiques, psoriasis. <u>4.8.1.2. Respiratoires</u> Peu fréquent : Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, oedème laryngé, spasme laryngé, bronchospasme, signes et symptômes respiratoires sévères, oedème pulmonaire non cardiogénique, arrêt respiratoire. Rare : Rhinite. <u>4.8.1.3. Cardio-vasculaires</u> Peu fréquent : Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque. Fréquence inconnue : Arrêt cardio-respiratoire <u>4.8.1.4. Autres manifestations</u> Peu fréquent : Nausées, vomissements, douleurs abdominales. <u>4.8.2. Autres effets indésirables</u> <u>4.8.2.1. Cardiovasculaires</u> Peu fréquent : • 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. Rare : Bradycardie Très rare : Hypertension Fréquence inconnue : Spasme des artères coronaires, choc, défaillance cardiaque, cyanose, thrombophlébite, thrombose veineuse. <u>4.8.2.2. Neurosensoriels</u> Peu fréquent :
--	--	---

	- Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral : agitation, état confusionnel, hallucinations, amnésie, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires) troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma. <u>4.8.2.3. Digestifs (peu fréquents)</u> - Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût. - Douleurs abdominales et diarrhée 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. <u>4.8.2.4. Respiratoires (peu fréquents)</u> Oedème du poumon. <u>4.8.2.5. Rénaux (très rares) (voir chapitre 4.4)</u> Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est très rare.	- Administration systémique : sensation de chaleur, céphalées (pouvant être intenses et prolongées). - Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral : agitation, état confusionnel, désorientation, hallucinations, troubles du langage, aphasie, dysarthrie, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires) troubles auditifs, perte auditive transitoire, tremblement, hypoesthésie, paresthésies, parésie / paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence. Très rare : Encéphalopathie transitoire, stupeur, accident vasculaire cérébral. Fréquence inconnue : encéphalopathie induite par les produits de contraste (comprenant perte de mémoire transitoire, coma, amnésie rétrograde), anxiété, oedème cérébral. Voie intrathécale : Peu fréquent : 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, méningite aseptique (dont méningite chimique). Rare : Vertiges Très rare : Convulsions, Encéphalopathie transitoire, stupeur. Fréquence inconnue : Anomalies de l'électroencéphalogramme, état de mal épileptique, syndrome méningé, agitation, photophobie, encéphalopathie transitoire induite par les produits de contraste comprenant perte de mémoire transitoire, coma, stupeur, amnésie rétrograde. <u>4.8.2.3. Digestif</u> Peu fréquent : - Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût. - Douleurs abdominales et diarrhée 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. Fréquence inconnue : - Aggravation d'une pancréatite, pancréatite aiguë. <u>4.8.2.4. Respiratoires</u> Fréquent : Modification transitoire de la fréquence respiratoire Peu fréquent : Œdème du poumon. Rare : arrêt respiratoire Fréquence inconnue : syndrome de détresse respiratoire aiguë, apnée, aspiration, crise d'asthme <u>4.8.2.5. Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés</u> Rare : Rash, prurit, urticaire Fréquence inconnue : Dermatite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique, exanthème pustuleux aigu généralisé, rash médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques, érythème, éruption cutanée, desquamation.
--	---	---

		<u>4.8.2.6. Thyroïdiens (très rares) (voir chapitres 4.4 et 4.5)</u> <u>4.8.2.7. Effets locaux (très rares)</u> • Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées. Thrombophlébite.	<u>4.8.2.6. Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</u> Fréquence inconnue : Faiblesse musculaire, spasme musculo-squelettique <u>4.8.2.7. Rénaux (voir rubrique 4.4)</u> Très rares : Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est très rare. <u>4.8.2.8. Thyroïdiens (voir rubriques 4.4 et 4.5)</u> Fréquence inconnue : Thyrotoxicose, hyperthyroïdie transitoire, hypothyroïdie transitoire. <u>4.8.2.9. Troubles sanguins et des vaisseaux</u> Fréquence inconnue : Thrombocytopénie <u>4.8.2.10. Effets locaux</u> Peu fréquent : Hyperhidrose, sensation de froid, réactions vasovagales Rare : Fébrilité. Très rare : • Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées. • Thrombophlébite. <u>4.8.2.11. Autres manifestations</u> Très rare : • Arthralgie, arthrite. • Utilisation intrathécale : Douleurs dorsales, cervicales, aux extrémités, spasmes musculaires. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> 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 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	25/05/2016	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.	Les données précliniques d'Omnipaque sont en faveur d'une grande marge de sécurité et aucune dose maximale n'a été établie pour l'utilisation intravasculaire de routine. Un surdosage symptomatique est improbable chez les patients dont la fonction rénale est normale à moins que le patient n'ait reçu plus de 2000 mg l/kg de poids corporel sur une courte période. La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale des fortes doses de produit de contraste (t_{1/2} = 2 heures). Le surdosage accidentel est plus probable dans le cas de procédures angiographiques complexes chez l'enfant, en particulier quand de multiples administrations de produit de contraste avec de fortes concentrations sont pratiquées. 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. Il n'y a

			pas d'antidote spécifique.
6.3	10/06/2015 (Omnipaque 300 et 350)	3 ans.	3 ans. 2 ans pour la présentation de 50 mL avec nécessaire d'administration
	29/06/2015 (Omnipaque 300 et 350))		3 ans.
6.5	10/06/2015	Omnipaque 300 : <u>Flacons et bouteilles de verre :</u> Le produit est présenté dans des flacons pour injection (20 mL) et dans des flacons bouteilles pour perfusion (50, 100 et 200 mL). Ces deux contenants sont en verre borosilicaté incolore, hautement résistant (Type I). Ils sont obturés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle (Type I), et scellés avec un sceau " flip off/tear off - disque de plastique plat "; boîtes de 1, 6 ou 10 flacons. <u>Flacons et bouteilles en polypropylène :</u> Le produit est présenté en flacon et flacon bouteille en polypropylène. Les flacons de 20 mL et 50 mL sont en polypropylène rigide avec un col dévissable. Les flacons bouteilles de 50 mL remplis à 50 mL, de 100 mL remplis à 75 mL ou 100 mL et de 200 mL remplis à 150 mL, 175 mL ou 200 mL présentent un bouchon en matière plastique dévissable serti d'un anneau d'inviolabilité ; boîte de 1 ou 10 flacons. Omnipaque 350 : <u>Flacons et bouteilles de verre :</u> Le produit est présenté dans des flacons pour injection (20 mL) et dans des flacons bouteilles pour perfusion (50, 100 et 200 mL). Ces deux contenants sont en verre borosilicaté incolore, hautement résistant (Type I). Ils sont obturés par des bouchons en caoutchouc chlorobutyle (Type I), et scellés avec un sceau " flip off/tear off - disque de plastique plat "; boîtes de 1, 6 ou 10 flacons. <u>Flacons et bouteilles en polypropylène :</u> Le produit est présenté en flacon et flacon bouteille en polypropylène. Les flacons de 20 mL remplis à 10 mL et 50 mL sont en polypropylène rigide avec un col dévissable. Les flacons bouteilles de 50 mL remplis à 50 mL, de 100 mL remplis à 75 mL ou 100 mL et de 200 mL remplis à 150 mL, 175 mL ou 200 mL présentent un bouchon en matière plastique dévissable serti d'un anneau d'inviolabilité ; boîte de 1 ou 10 flacons.	Omnipaque 300 : <u>Flacons et bouteilles de verre :</u> Le produit est présenté dans des flacons pour injection (20 mL) et dans des flacons bouteilles pour perfusion (50, 100 et 200 mL). Ces deux contenants sont en verre borosilicaté incolore, hautement résistant (Type I). Ils sont obturés par des bouchons en caoutchouc halobutyl (Type I), et scellés avec un sceau " flip off/tear off - disque de plastique plat "; boîtes de 1, 6 ou 10 flacons. <u>Flacons et bouteilles en polypropylène :</u> Le produit est présenté en flacon et flacon bouteille en polypropylène. Les flacons de 20 mL remplis à 10 mL et 50 mL sont en polypropylène rigide avec un col dévissable. Les flacons bouteilles de 50 mL remplis à 50 mL, de 100 mL remplis à 75 mL ou 100 mL et de 200 mL remplis à 150 mL, 175 mL ou 200 mL présentent un bouchon en matière plastique dévissable serti d'un anneau d'inviolabilité ; boîte de 1 ou 10 flacons. <u>Boîtes avec nécessaire d'administration :</u> <u>Présentations de 50 mL, 100 mL ou 150 mL en flacon bouteille polypropylène avec seringue, microperfuseur, raccord, cathéter.</u> <u>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</u> Omnipaque 350 : <u>Flacons et bouteilles de verre :</u> Le produit est présenté dans des flacons pour injection (20 mL) et dans des flacons bouteilles pour perfusion (50, 100 et 200 mL). Ces deux contenants sont en verre borosilicaté incolore, hautement résistant (Type I). Ils sont obturés par des bouchons en caoutchouc halobutyl (Type I), et scellés avec un sceau " flip off/tear off - disque de plastique plat "; boîtes de 1, 6 ou 10 flacons. <u>Flacons et bouteilles en polypropylène :</u> Le produit est présenté en flacon et flacon bouteille en polypropylène. Les flacons de 20 mL et 50 mL sont en polypropylène rigide avec un col dévissable. Les flacons bouteilles de 50 mL remplis à 50 mL, de 100 mL remplis à 75 mL ou 100 mL et de 200 mL remplis à 150 mL, 175 mL ou 200 mL présentent un bouchon en matière plastique dévissable serti d'un anneau d'inviolabilité ; boîte de 1 ou 10 flacons. <u>Boîtes avec nécessaire d'administration :</u> <u>Présentations de 50 mL, 100 mL ou 150 mL en flacon bouteille polypropylène avec seringue, microperfuseur, raccord, cathéter.</u> <u>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</u>
8.	17/08/2012 (Omnipaque 300 et 350 uniquement)	[...]	Omnipaque 300 : [...] • 4009 266 755 3 0 : 100 ml en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 • 34009 266 757 6 9 : 100 ml en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 [...]

			• 34009 266 758 2 0 : 150 ml en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 • 34009 266 759 9 8 : 150 ml en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 [...] Omnipaque 350 : [...] • 34009 266 765 9 9 : 100 mL en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 • 34009 266 766 5 0 : 100 mL en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 [...] • 34009 266 767 1 1 : 150 mL en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 • 34009 266 768 8 9 : 150 mL en flacon (polypropylène) + seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter ; boîte de 1 [...]
--	--	--	---