

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IOPAMIRON 370 (370 mg d'Iode par mL), solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour 100 mL de solution :

Iopamidol 75,52 g

Correspondant à 370 mg d'Iode élément par millilitre

Teneur en iode par mL : 370 mg

Viscosité à 20°C : 20,9 mPa.s

Viscosité à 37°C : 9,4 mPa.s

Osmolalité à 37°C : 796 mOsm/kg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable par voie intravasculaire.

Flacons monodose, exceptés les flacons de 200 mL et 500 mL en présentations multidoses.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste destiné à être utilisé pour :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose doit être adaptée en fonction de l'examen envisagé, de l'âge, du poids, du débit cardiaque, de la fonction rénale et de l'état de santé général du patient, ainsi que de la technique utilisée. En règle générale, il convient d'utiliser la même concentration et le même volume d'Iode qu'avec les autres produits de contraste radiographiques actuellement disponibles.

Comme avec tous les produits de contraste, il ne faut utiliser que la plus faible dose permettant d'obtenir une visualisation adéquate.

En angiographie :

Les doses moyennes à employer sont variables selon le type d'examen.

La dose ne doit pas être supérieure à 4 à 5 mL/kg en injection itérative, sans dépasser 100 ml par injection. La vitesse d'injection est fonction du type d'examen.

- Aortographie thoracique : 50 - 80 mL
- Artériographie périphérique : 30 - 50 mL
- Angiographie cardiaque :
 - Ventriculaire : 40 - 70 mL
 - Intracoronaire : 8 - 15 mL.

En urographie :

Les doses doivent être adaptées au poids et à la fonction rénale du malade qui doit être à jeun sans restriction hydrique.

- Nouveau-né (< 1 mois) : 1,2 g Iode/kg soit 3,2 mL/kg
- Enfant (1 mois à 2 ans) : 1,0 g Iode/kg soit 2,7 mL/kg
- Enfant (2 à 11 ans) : 0,5 g Iode/kg soit 1,4 mL/kg
- Adolescent et adulte : 30 - 50 mL

En hystérosalpingographie : en injection intra-utérine, par voie basse.

Mode d'administration

Les produits de contraste non ioniques ne doivent en aucun cas rester en contact avec le sang présent au niveau de la seringue ou des cathéters intra-vasculaires. Ces derniers doivent être rincés fréquemment afin de minimiser le risque de caillots et d'événements thromboemboliques au cours des procédures angiographiques.

Pour éviter tout risque d'incompatibilité physicochimique, ne pas injecter d'autre médication avec la même seringue.

Pour percer le bouchon et aspirer le produit de contraste, il est recommandé d'utiliser une aiguille canule. Le produit de contraste doit être aspiré dans la seringue juste avant son utilisation.

Instructions pour l'utilisation multipatients à partir de récipients de 200 mL et plus :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique agréé pour des utilisations multiples, ou selon une autre procédure approuvée garantissant la stérilité du produit de contraste.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

La connexion entre l'injecteur et le patient (ligne patient) doit être changée après chaque patient.

Les tubulures de connexion et/ou tous les consommables du système d'injection doivent être jetés dès que le flacon de produit de contraste est vide, ou 16 heures après la première ouverture du récipient.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

16 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon doit être éliminé.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au Iopamiron ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 :
- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection de Iopamiron.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'injection du produit de contraste doit être réalisée avec le plus grand soin afin d'éviter toute extravasation.

IOPAMIRON 370 (370 mg d'iode par mL), solution injectable contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol, c'est-à-dire sans « sodium ».

4.4.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés

Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.

Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

- a) l'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.
- b) l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.
- c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent :

- Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales

- Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal.

4.4.1.1. Mises en garde

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.
- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.
- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste (anaphylaxie).
- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de réadministration du même, ou éventuellement d'un autre Produit de Contraste Iodé et sont donc considérés comme sujets à risque.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.)

Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'Iode radioactif à visée thérapeutique.

En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'Iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell ou NET) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportés chez des patients ayant reçu du Iopamiron (voir rubrique 4.8, effets indésirables). Au moment de l'administration, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et être surveillés attentivement afin de détecter les réactions cutanées sévères. Si des signes et symptômes suggérant ces réactions apparaissent, l'administration ultérieure de Iopamiron doit être évitée. Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère après administration de Iopamiron, Iopamiron ne doit plus être ré-administré à ce patient à aucun moment.

4.4.1.2. Précautions d'Emploi

4.4.1.2.1. Intolérance au produit de contraste iodé

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 ? Effets indésirables).

4.4.1.2.2. Insuffisance rénale

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale pré-existante. Les mesures préventives sont les suivantes :

- identifier les patients à risque (voir la rubrique « hydratation »).
- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques. (si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide)
- respecter un intervalle d'au moins 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.
- prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine (voir section 4.5).

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. Il convient de prendre l'avis préalable du service d'hémodialyse.

4.4.1.2.3. Hydratation

Le patient doit être bien hydraté et toute anomalie de l'équilibre hydro-électrolytique doit être corrigée avant et après l'utilisation du produit de contraste.

En particulier, les patients insuffisants rénaux, hépatiques ou cardiaques sévères, ceux souffrant de myélomatose ou autres paraprotéïnémies, drépanocytose, diabète, polyurie, oligurie, hyperuricémie, les nourrissons, les personnes âgés et les patients souffrant de maladies systémiques sévères ne doivent pas être exposés à la déshydratation. Des précautions doivent être prises lors de l'hydratation des patients porteurs de pathologies sous-jacentes qui pourraient être aggravées par l'apport liquidien, en particulier l'insuffisance cardiaque congestive.

4.4.1.2.4. Asthme

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.

4.4.1.2.5. Dysthyroïdie

A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé.

4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères.

En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé.

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive devront faire l'objet d'une surveillance pendant plusieurs heures après l'examen, afin d'identifier d'éventuels troubles hémodynamiques tardifs pouvant être associés à une augmentation transitoire de la charge osmotique circulante.

4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central

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

- En raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant des pathologies du système nerveux central et une altération de la perméabilité de la barrière hématoencéphalique telle qu'une pression intracrânienne élevée, une suspicion de tumeur, d'abcès, d'hématome ou d'hémorragie intracrânienne, ou en cas d'hypercalcémie.
- En cas d'utilisation par voie intra artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

4.4.1.2.8. Phéochromocytome

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intra-artérielle de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. Un traitement prophylactique par des alpha- et bêta-bloquants est recommandé avant l'administration intra-artérielle d'un produit de contraste, sous le contrôle du médecin.

4.4.1.2.9. Myasthénie

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

4.4.1.2.10. Encéphalopathie induite par produit de contraste

Une encéphalopathie a été signalée avec l'utilisation d'iopamidol (voir rubrique 4.8). Celle-ci peut se manifester par des symptômes et des signes de dysfonctionnement neurologique tels que céphalées, troubles visuels, cécité corticale, confusion, convulsions, perte de coordination, hémiparésie, aphasia, perte de connaissance, coma et ?dème cérébral dans les minutes ou les heures qui suivent l'administration d'iopamidol, et se résout généralement en quelques jours. Les facteurs augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique facilitent le passage du produit de contraste vers les tissus cérébraux et peuvent entraîner une possible réaction du SNC, telle que l'encéphalopathie.

Si une encéphalopathie de contraste est suspectée, iopamidol ne doit pas être ré-administré et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place.

4.4.1.2.11. Majoration des effets secondaires

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur.

Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

Populations particulières

Nouveau-nés, enfants :

Les nourrissons (âgés de moins d'un an), notamment les nouveau-nés, sont particulièrement prédisposés aux déséquilibres électrolytiques et aux altérations hémodynamiques.

Une suppression transitoire des fonctions thyroïdiennes ou une hypothyroïdie a été observée chez l'enfant après exposition aux produits de contraste iodés. A la suite d'une procédure diagnostique, ceci a été plus fréquemment observé chez le nouveau-né et l'enfant prématuré ainsi qu'après une procédure mettant en ?uvre de fortes doses. Les nouveau-nés peuvent être également exposés à travers l'exposition maternelle. Chez le nouveau-né, en particulier le prématuré, qui a été exposé au iopamidol, soit à travers sa mère durant la grossesse, soit dans la période néonatale, il est recommandé de suivre la fonction thyroïdienne. Si une hypothyroïdie est décelée, la nécessité d'un traitement doit être évaluée et la fonction thyroïdienne surveillée jusqu'à normalisation.

Personnes âgées :

Les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions compte tenu de la fragilité de leurs fonctions physiologiques, notamment en cas d'administration d'une dose élevée de produit de contraste.

4.4.2. Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable

4.4.2.1. Spécialité administrable par voie intra-utérine

Contre-indication

Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

Précautions d'emploi

Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons-X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque.

En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée, qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque.

4.4.2.2. Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) en cas de pancréatite aiguë

4.4.2.3. Angiocardiographie

En cas d'examen angiocardiographique, le fonctionnement du cœur droit ainsi que la circulation pulmonaire doivent être particulièrement surveillés. Une insuffisance cardiaque droite et une hypertension pulmonaire peuvent provoquer une bradycardie et une hypotension systémique lors de l'injection de la solution d'iode organique.

Les angiographies du cœur droit ne doivent être réalisées qu'en cas de nécessité absolue.

Dans de rares cas, des épisodes d'arythmie ventriculaire peuvent survenir lors d'une artériographie intracardiaque et/ou coronaire.

Les injections intra-artérielles de produit de contraste peuvent induire des vasospasmes et ultérieurement des épisodes ischémiques cérébraux.

Une attention particulière devra être observée lors de l'injection de ce produit de contraste dans les cavités cardiaques, en particulier chez les nouveau-nés cyanosés présentant une hypertension pulmonaire et une altération de la fonction cardiaque.

4.4.2.4. Angiographie :

Dans le cadre d'examens angiographiques, le risque de délogement de la plaque, de détérioration ou de perforation de la paroi vasculaire doit être pris en considération lors de la manipulation du cathéter et de l'injection du produit de contraste. Il est recommandé de procéder à des injections tests afin de garantir le positionnement adéquat du cathéter.

Lors de l'exploration de l'arc aortique, l'extrémité du cathéter doit être soigneusement positionnée afin d'éviter toute hypotension, bradycardie ou lésion du SNC due à une pression excessive exercée par l'injecteur automatique dans le tronc artériel brachio céphalique.

En raison d'un risque thromboembolique accru, la réalisation d'angiographies doit être évitée autant que possible chez les patients atteints d'homocystinurie.

Lors d'une angiographie périphérique, l'artère dans laquelle doit être injecté le produit de contraste doit présenter des pulsations. Chez les patients atteints de thromboangéite oblitérante ou d'infections ascendantes associées à une ischémie grave, toute procédure angiographique doit, le cas échéant, faire l'objet d'une vigilance particulière.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

4.5.1. Médicaments

+ Metformine

Afin d'éviter une acidose lactique chez le diabétique traité par metformine ce médicament doit être arrêté avant l'administration intra-artérielle de produit de contraste avec premier passage rénal, ou chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë, et ne doit être repris qu'après 48 heures si la fonction rénale n'a pas été modifiée de façon significative (voir la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

+ Radiopharmaceutiques

(Voir 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.

Les bêta-bloquants peuvent modifier la prise en charge du bronchospasme et la réponse à l'adrénaline.

L'administration de vasopresseurs augmente fortement les effets neurologiques du produit de contraste administré par voie intra-artérielle.

+ 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

Des cas de thromboses artérielles ont été rapportés lors de l'administration concomitante de papavérine et de iopamidol.

4.5.2. Autres formes d'interactions

Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate) ; il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'emploi de l'administration du iopamidol chez la femme enceinte n'a pas été établie. En tout état de cause, l'exposition aux rayons X devant être évitée au cours de la grossesse, qu'un agent de contraste soit utilisé ou non, le bénéfice d'un examen radiographique doit être évalué avec soin.

Outre l'exposition du fœtus aux radiations, l'évaluation du rapport bénéfices/risques associé à l'utilisation d'agents de contraste à base d'iode doit tenir compte de la sensibilité de la thyroïde du fœtus à l'iode (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Grossesse

Embryotoxicité

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.

Fœtotoxicité

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.

Mutagenicité et 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. Il n'est donc pas nécessaire de suspendre l'allaitement.

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

Iopamiron n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement transitoires et d'intensité légère à modérée. Cependant, de rares cas d'effets indésirables graves, mettant en jeu le pronostic vital et parfois d'issue fatale ont été rapportés.

Les réactions graves impliquant le système cardiovasculaire telles que vasodilatation avec hypotension prononcée, tachycardie, dyspnée, agitation, cyanose et perte de conscience pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire et ou l'arrêt cardiaque peuvent être fatales. Ces événements peuvent survenir rapidement et requièrent une réanimation cardiorespiratoire rapide et intensive.

Le collapsus circulatoire peut apparaître seul et/ou être le symptôme initial sans signe respiratoire ou sans autre signe ou symptôme décrits ci-dessus.

Des effets indésirables cutanés sévères, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë généralisée ont été signalée en association à l'administration de Iopamiron (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des essais cliniques sont : des céphalées (1,5 %), des nausées (1,2 %), une sensation de chaleur (3,5 %) suite à une administration intravasculaire.

Administration intravasculaire

Après une administration intravasculaire, les réactions surviennent en général au bout de quelques minutes. Des réactions retardées, généralement cutanées, peuvent cependant survenir, dans la plupart des cas dans les 2 à 3 jours, plus rarement dans les 7 jours suivant l'administration du produit de contraste.

Patients adultes

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100, <1/10), peu fréquent (?1/1 000, <1/100), rare (?1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe système- organe	Effets indésirables			
	Etudes cliniques			Pharmacovigilance
	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie

Classe système- organe	Effets indésirables			
	Etudes cliniques			Pharmacovigilance
	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques			État confusionnel	
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges, dysgueusie	Paresthésie	Coma, hémiplegie, accident ischémique transitoire, syncope, altération de la conscience ou perte de conscience, convulsions, encéphalopathie induite par produit de contraste*
Affections oculaires				Cécité transitoire, troubles visuels, conjonctivite, photophobie
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Trouble de l'audition
Affections cardiaques		Troubles du rythme cardiaque tels que : extrasystoles, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire**	Bradycardie	Ischémie ou infarctus du myocarde, syndrome de Kounis, insuffisance cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, tachycardie
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices		Malaise, choc circulatoire

Classe système- organe	Effets indésirables			
	Etudes cliniques			Pharmacovigilance
	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			?dème pulmonaire, asthme, bronchospasme	Arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire, syndrome de détresse respiratoire aigu, détresse respiratoire, apnée, ?dème laryngé, dyspnée
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, sécheresse buccale		Hypersécrétion salivaire, hypertrophie des glandes salivaires
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruptions cutanées, urticaire, prurit, érythème, hypersudation		Syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique, érythème multiforme, nécrose cutanée ***, Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ?dème facial
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Dorsalgies	Spasmes musculaires	Syndrome des loges *** Douleurs musculo-squelettiques, faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale aiguë		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Douleurs thoraciques, douleurs au site d'injection, fièvre, sensation de froid	Gonflement au point d'injection	Frissons, douleurs, malaise vagal, inflammation au point d'injection ***

Classe système- organe	Effets indésirables			
	Etudes cliniques			Pharmacovigilance
	Fréquents	Peu fréquents	Rares	Fréquence indéterminée
Investigations		Augmentation de la créatinine sanguine		Variation de l'électrocardiogramme avec dépression du segment ST

* L'encéphalopathie peut se manifester par les signes et symptômes décrits en rubrique 4.4.

** Les troubles du rythme cardiaque surviennent plus généralement suite à des procédures angiographiques cardiaques ou de cathétérisme coronaire.

*** Dans de très rares cas, une extravasation du produit de contraste peut induire une inflammation (qui se manifeste sous la forme d'un érythème local, d'œdème et de vésicules), une nécrose cutanée et un syndrome de compression des loges musculaires.

Des thromboses de l'artère coronaire ont été rapportées comme étant l'une des complications des procédures de cathétérisme coronaire.

Une dissection de l'artère coronaire fait partie des autres réactions cardiaques liées aux risques de la procédure.

Une anaphylaxie (réaction anaphylactique/hypersensibilité) peut se manifester avec les signes suivants :

- œdème de Quincke modéré localisé ou plus diffus, œdème lingual, laryngospasme ou œdème laryngé,
- dysphagie, pharyngite et sensation de gorge serrée, douleur laryngopharyngée,
- toux, conjonctivite, rhinite, éternuements, sensation de chaleur, hypersudation, asthénie, vertiges,
- pâleur, dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme et hypotension modérée.

Des réactions cutanées peuvent se manifester sous la forme de différents types d'éruptions cutanées, d'un érythème diffus, de vésicules diffuses, d'une urticaire et de prurit. Ces réactions, qui surviennent indépendamment de la dose et de la voie d'administration, peuvent constituer les premiers signes d'un état de choc. L'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique doit être instauré par voie veineuse.

Certaines réactions plus sévères touchant le système cardiovasculaire, telles qu'une vasodilatation accompagnée d'une hypotension importante, de tachycardie, de dyspnée, d'agitation, de cyanose et d'une perte de conscience (syncope) peuvent nécessiter un traitement d'urgence.

Ces événements peuvent se produire rapidement et nécessiter une réanimation cardio-pulmonaire complète.

Un collapsus cardiovasculaire primaire peut survenir seul et d'emblée, sans aucun symptôme respiratoire, ou sans aucun autre signe ou symptôme décrit ci-dessus.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de l'iopamidol est identique chez l'enfant et chez l'adulte.

Des cas d'hypothyroïdie néonatale transitoire ont été rapportés avec iopamidol chez des nourrissons de très faible poids de naissance.

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 déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

L'administration de doses supérieures à la posologie autorisée n'est pas recommandée, car cela peut provoquer des effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste code ATC : V08AB04

Produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique, de basse osmolalité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Injectés par voie vasculaire, ils se répartissent dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique.

L'élimination, sous forme inchangée parce que non métabolisée, rapide, est rénale par filtration glomérulaire. La diurèse osmotique est particulièrement réduite par la faible osmolalité des solutions. Cette biodisponibilité entraîne la possibilité de visualiser en radiologie le système vasculaire et l'appareil urinaire.

En cas d'insuffisance rénale, une élimination hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. La substance est dialysable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Les études de toxicité systémique par administration quotidienne IV n'ont pas mis en évidence d'effets pouvant s'opposer à l'administration à des fins diagnostiques de Iopamiron à l'homme.

Potentiel génotoxique, tumogénicité

Les études de génotoxicité menées sur des bactéries et des levures n'ont pas mis en évidence de mutations ponctuelles. Si l'on considère les études conduites avec des produits de structure proche de celles des produits de contraste, il est peu probable que Iopamiron induise des mutations chromosomiques.

Compte tenu de l'absence d'effet génotoxique, de l'absence de transformation métabolique, de l'absence de toxicité sur les tissus à prolifération rapide et de l'administration unique du produit, le risque d'effet tumorigène chez l'homme est très improbable.

Tolérance locale - sensibilisation

Les études de tolérance après administration paraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale, par cathétérisation aortique ainsi que par voie intraveineuse n'indiquent pas de risque d'effets indésirables locaux tant au niveau des vaisseaux sanguins qu'au niveau des tissus paraveineux chez l'homme.

Les études de sensibilisation par contact se sont révélées négatives.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Trométamol, calciédétate de sodium dihydraté, acide chlorhydrique à 32 %, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

5 ans pour les flacons de 20 mL, 50 mL, 100 mL, 150 mL, 200 mL et 500 mL, et la boîte contenant un flacon de 50 mL avec nécessaire d'administration.

3 ans pour les boîtes contenant des flacons de 100 mL, 150 mL et 200 mL avec nécessaire d'administration.

En cours d'utilisation : la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 16 heures à 25°C pour les conditionnements de 200 mL et 500 mL. D'un point de vue microbiologique, la durée et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 16 heures à 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur en carton, pour le protéger de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de 20 mL, 50 mL, 100 mL, et 150 mL muni d'un bouchon en caoutchouc. Boîte de 1 ou 10.

Boîte de 1 flacon (verre) de 50 mL avec nécessaire d'administration (seringue (polypropylène) stérile à usage unique et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety), prolongateur (PVC)) ;

Boîte de 1 flacon (verre) de 100 mL et 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad (seringue (polypropylène téréphtalate, polycarbonate)), tubulure (PVC), perforateur et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon (verre) de 100 et 150 mL avec nécessaire d'administration pour injecteur CT-Exprès (set patient (polyméthacrylate butadiène styrène) + perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Flacon multidoses en verre de 200 mL et 500 mL muni d'un bouchon en caoutchouc.

Boîte de 1 flacon multidoses (verre) de 200 mL avec nécessaire d'administration (seringue (polypropylène téréphtalate, polycarbonate)), tubulure (PVC), perforateur et cathéter IV (BD

Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon multidoses (verre) de 500 mL avec perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) pour injecteur CT-Exprès.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour percer le bouchon et aspirer le produit de contraste, il est recommandé d'utiliser une aiguille canule. Le produit de contraste doit être aspiré dans la seringue juste avant son utilisation.

Les conditionnements des produits de contraste ne sont pas destinés aux prélèvements de doses multiples, excepté les flacons de 200 mL et 500 mL en présentations multidoses.

Instructions pour l'utilisation multipatients à partir de récipients de 200 mL et plus :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique agréé pour des utilisations multiples, ou selon une autre procédure approuvée garantissant la stérilité du produit de contraste.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

La connexion entre l'injecteur et le patient (ligne patient) doit être changée après chaque patient.

Les tubulures de connexion et/ou tous les consommables du système d'injection doivent être jetés dès que le flacon de produit de contraste est vide, ou 16 heures après la première ouverture du récipient.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

16 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon doit être éliminé.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BRACCO IMAGING FRANCE

7 RUE LEONARD DE VINCI

91300 MASSY

FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 324 593-7 7 : 20 mL en flacon (verre).
- 34009 324 594-3 8 : 50 mL en flacon (verre).
- 34009 333 529-6 7 : 50 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue (polypropylène) stérile à usage unique, cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety) et prolongateur (PVC)) ; boîte de 1.
- 34009 324 596-6 7 : 100 mL en flacon (verre).
- 34009 358 822-9 5 : 150 mL en flacon (verre).

- 34009 358.823-5 6 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad (seringue (polypropylène téréphtalate, polycarbonate)), tubulure (PVC), perforateur et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 339 836-8 0 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad (seringue (polyéthylène téréphtalate, polycarbonate), tubulure (PVC), perforateur et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 301 487 3 0 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur CT- Exprès (set patient (polyméthacrylate butadiène styrène), perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 301 487 4 7 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur CT- Exprès (set patient (polyméthacrylate butadiène styrène), perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 324 597-2 8 : 200 mL en flacon (verre).
- 34009 350 732-0 4 : 200 mL en flacon (verre) en flacon (verre) avec nécessaire d'administration pour injecteur Medrad (seringue (polypropylène téréphtalate, polycarbonate), tubulure (PVC), perforateur et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 559 193-9 1 : 20 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 559 194-5 2 : 50 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 559 195-1 3 : 100 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 563 856-9 0 : 150 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 559 196-8 1 : 200 mL en flacon (verre) ; boîte de 10.
- 34009 302 822 9 8: 500 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 302 931 6 4: 500 mL en flacon (verre) avec perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) pour injecteur CT-Exprès ; boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale