

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 mL de solution contient :

Ioméprol 714,00 mg
Quantité correspondant à iode 350,00 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

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

Osmolalité à 37°C : 618 mOsmol/kg H₂O

Viscosité à 20°C : 14,5 mPa.s, à 37°C : 7,5 mPa.s

pH : 6,5 à 7,2

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Indication	Doses conseillées	
Urographie intraveineuse	Adultes :	50-150 mL
	Nouveau-nés :	3-4,8 mL/kg
	Nourrissons :	2,5-4 mL/kg ≤ 1an
	Enfants :	1-2,5 mL/kg > 1 an
Scanographie du corps	Adultes :	100-200 mL
	Enfants ^a	

Indication		Doses conseillées
Angiographie numérisée par voie intra- Veineuse	Adultes : Enfants (a)	100-250 mL
Angiographie conventionnelle		
Artériographie membres supérieurs	Adultes (b)	
Artériographie membres inférieurs et pelvienne	Adultes (b)	
Artériographie abdominale	Adultes (b)	
Artériographie de l'aorte descendante	Adultes (b)	
Angiographie pulmonaire	Adultes :	jusqu'à 170 mL
Angiographie cérébrale	Adultes :	jusqu'à 100 mL
Artériographie interventionnelle	Adultes (b) Enfants (a)	
Angiographie numérisée par voie intra-artérielle		
Cérébrale	Adultes : Enfants (a)	30-60 mL pour une vue générale, 5-10 mL en cas d'injection sélective
Crosse aortique	Adultes (c)	
Aortographie	Adultes (c)	
Angiocardiographie	Adultes (b) Enfants :	3-5 mL/kg
Artériographie coronaire sélective conventionnelle	Adultes (b)	
Coronarographie interventionnelle	Adultes :	4-10 mL par artère, à répéter si nécessaire
Arthrographie	Adultes :	Jusqu'à 10 mL par injection
Hystérosalpingographie	Adultes :	jusqu'à 35 mL
Fistulographie	Adultes :	jusqu'à 100 mL
Galactographie	Adultes :	0,15-1,2 mL par injection
Dacryocystographie	Adultes :	2,5-8 mL par injection
Sialographie	Adultes :	1-3 mL par injection
Cholangiographie rétrograde	Adultes :	jusqu'à 60 mL

Enfants^a : selon la masse corporelle et l'âge.

Adultes^b : ne pas dépasser 250 mL. Le volume de chaque injection dépend de la région examinée.

Adultes^c : ne pas dépasser 350 mL.

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.

Par voie artérielle :

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.

Par voie veineuse :

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

Ioméron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physicochimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire). Par conséquent, son utilisation ne doit pas modifier l'usage d'une héparine (non fractionnée ou de bas poids moléculaire) qui pourrait être fait pour prévenir une thrombose, en particulier sur cathéter.

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

Pendant les procédures de cathétérisme vasculaire, les cathéters doivent être rincés régulièrement.

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

4.3. Contre-indications

- Antécédents de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection de Ioméron.
- Thyrotoxicose manifeste.
- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

approfondie de la procédure particulière à effectuer.

- Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe.
- Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles :

a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés.

b) L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée ; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fécès. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée ; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive.

c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration.

Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, 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. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés

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, incluant de l'oxygène et un matériel de ventilation manuelle.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

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

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

Les tests préalables de sensibilité ne sont pas recommandés dans la mesure où les réactions sévères dues au produit de contraste, et pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ne sont pas prévisibles à partir des antécédents du patient ou d'un test de sensibilité.

Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi « Précautions d'emploi » Dysthyroïdie)

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

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

Nouveau-nés, nourrissons, enfants : les nourrissons (âgés de moins d'1 an), notamment les nouveau-nés, sont particulièrement prédisposés aux déséquilibres électrolytiques et aux altérations hémodynamiques. Une attention particulière doit être portée sur la posologie, les détails de la procédure et le statut du patient.

Personnes âgées : les personnes âgées présentent un risque particulier de réactions liées à une dose élevée de produit de contraste. L'association fréquemment rencontrée de troubles neurologiques et de pathologies vasculaires sévères constitue une complication grave.

4.4.1.2. Précautions d'emploi

4.4.1.2.1. Intolérance aux produits de contraste iodés :

Avant l'examen :

- identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer :

- une surveillance médicale,
- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves survient dans ce délai.
- le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 4.8).

4.4.1.2.2. Insuffisance rénale :

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

- identifier les patients à risque : patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, atteints d'hyperuricémie, insuffisants cardiaques sévères, porteurs d'une gammopathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström et autres paraprotéïnémies),

drépanocytose, sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, nouveau-nés et enfants, sujets âgés athéromateux,

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

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

4.4.1.2.3. Asthme :

L'équilibrage de l'asthme est recommandé avant injection d'un produit de contraste iodé.

Les patients utilisant des bêta-bloquants, notamment les patients asthmatiques, peuvent présenter un seuil abaissé d'apparition d'un bronchospasme et répondre moins bien au traitement par des bêta-agoniste et par l'adrénaline, ce qui peut nécessiter l'utilisation de plus fortes doses.

4.4.1.2.4. Dysthyroïdie et tests de la fonction thyroïdienne :

La faible quantité d'iodures inorganiques libres, qui peut être présente dans le produit de contraste peut avoir un effet sur la fonction thyroïdienne : ces effets semblent plus visibles chez les patients présentant une hyperthyroïdie latente ou manifeste, ou un goître. Des poussées d'hyperthyroïdie ont été rapportées après administration de produit de contraste iodé.

4.4.1.2.5. Maladies cardiaques et hypertension pulmonaire :

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

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

4.4.1.2.6. Symptômes neurologiques :

En cas d'injection intra-artérielle, 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 ?dème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice), des tumeurs ou métastases intracrâniennes.
- en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

Les symptômes neurologiques dus à des pathologies cérébrovasculaires dégénératives, ischémiques, inflammatoires ou néoplasiques peuvent être exacerbés par l'administration de produit de contraste. Ces patients présentent un risque accru de complications neurologiques transitoires.

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

4.4.1.2.7. Encéphalopathie induite par produit de contraste :

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés avec l'utilisation de l'ioméprol (voir section 4.8).

L'encéphalopathie de contraste 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, aphasie, perte de connaissance, coma et oedème cérébral dans les minutes ou les heures qui suivent l'administration de l'ioméprol, et se résout généralement en quelques jours.

Le produit doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'affections qui perturbent l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui peut entraîner une perméabilité accrue de la BHE aux produits de contraste et augmenter le risque d'encéphalopathie. Si une encéphalopathie de contraste est suspectée, l'administration d'ioméprol doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être mise en place.

4.4.1.2.8. Phéochromocytome :

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

4.4.1.2.9. Myasthénie :

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

4.4.1.2.10. Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves (EICG), y compris le syndrome de Steven-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortels, ont été signalés en association avec l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir section 4.8). Au moment de l'administration, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et être surveillés de près pour déceler toute réaction cutanée. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions sont observés, l'administration de IOMERON doit être arrêtée immédiatement. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un SSJ, une NET, une PEAG ou un DRESS pendant l'utilisation d'IOMERON, l'administration de IOMERON ne doit à

aucun moment être reprise pour ce patient.

4.4.1.2.11. Majoration des effets secondaires :

Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produits de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation.

4.4.1.2.12. Risque d'inflammation et extravasation :

Ce produit de contraste doit être injecté avec précaution afin d'éviter le passage du produit dans l'espace périvasculaire. Néanmoins, une extravasation significative peut se produire, en particulier lors de l'utilisation d'injecteurs à pression. En règle générale, cet incident n'entraîne aucun dommage tissulaire notable lorsqu'un traitement conservateur est mis en œuvre.

Néanmoins, dans des cas isolés, il a été observé de graves lésions tissulaires (notamment des ulcérations) ayant nécessité un traitement chirurgical.

4.4.1.2.13. Population pédiatrique :

Une hypothyroïdie ou une suppression thyroïdienne transitoire pourrait être observée après une exposition aux produits de contraste iodés.

Une attention particulière doit être portée aux patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans car la survenue d'une hypothyroïdie pendant les premières années de vie pourrait avoir un effet néfaste sur le développement moteur, auditif et cognitif, et pourrait nécessiter un traitement substitutif transitoire par T4. L'incidence de l'hypothyroïdie chez les patients âgés de moins de 3 ans exposés à des produits de contraste iodés a été rapportée entre 1,3% et 15% selon l'âge des patients et la dose de produit de contraste iodé et est plus fréquemment observée chez les nouveau-nés et les nourrissons prématurés. La fonction thyroïdienne devra être évaluée chez tous les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans après une exposition à un produit de contraste iodé. Si une hypothyroïdie est détectée, la nécessité d'un traitement sera évaluée et la fonction thyroïdienne devra être surveillée jusqu'à sa normalisation.

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

4.4.2.1. Spécialités administrables par voie intra-utérine :

Contre-indications :

Grossesse dans l'hystérosalpingographie.

Précautions d'emploi :

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, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie.

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

4.5.1 Interactions avec d'autres médicaments

+ Metformine : Afin d'éviter une acidose lactique chez les patients diabétiques sous traitement avec des agents antidiabétiques oraux de la classe des biguanides (metformine), ces agents doivent être arrêtés dans les cas suivants : avant une administration intra-artérielle d'un produit de contraste avec exposition rénale de premier passage, chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m² et à qui un produit de contraste est administré soit en intraveineux, soit en intra-artériel avec second passage rénal, ou chez les patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë, et être réinstaurés uniquement après 48 heures si la fonction rénale n'a pas changé significativement.

+ Radiopharmaceutiques (cf. rubrique 4-4 Mises en garde) : les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131.

Lorsqu'une scintigraphie rénale, réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal, est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste.

+ Bêta-bloquants : ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit être informé avant l'injection de produits de contraste iodés et disposer des moyens de réanimation.

+ 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 : évaluer l'arrêt des médicaments diminuant le seuil épiléptogène jusqu'à 24 heures après injection intrathécale de produit de contraste ou chez les patients présentant des troubles de la barrière hémato-encéphalique (voir la rubrique 4.4 Symptômes neurologiques).

Les traitements anticonvulsivants ne doivent pas être arrêtés et doivent être administrés à la dose optimale.

4.5.2. Autres formes d'interaction

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, 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

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.

F?totoxicité

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie f?tale 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.

Il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne des nouveau-nés qui ont été exposés au iomeprol in utero.

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

Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.

Fertilité

Sans objet.

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

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

4.8. Effets indésirables

4.8.1 Administration intravasculaire

Les patients adultes inclus dans les essais cliniques avec administration intravasculaire sont au nombre de 4 739.

Adultes

Classe système organe	Effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence ne pouvant être déterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactoïde et d'hypersensibilité
Affections endocriniennes				Hyperthyroïdie
Affections psychiatriques				Anxiété

Classe système organe	Effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence ne pouvant être déterminée
Affections du système nerveux		Céphalées Vertiges	Présyncope	Perte de conscience Accident ischémique transitoire Agitation Confusion Amnésie Troubles du langage Paresthésie Parésie Paralyse Convulsions Coma Dysgueusie Somnolence Encéphalopathie induite par le produit de contraste**
Affections oculaires				Troubles visuels Cécité transitoire
Affections cardiaques		Extrasystoles	Tachycardie Bradycardie	Arythmie Fibrillation ventriculaire ou auriculaire Bloc auriculo-ventriculaire Insuffisance cardiaque Angor Infarctus du myocarde Arrêt cardiaque

Classe système organe	Effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence ne pouvant être déterminée
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension	Malaise vagal Vasodilatation Collapsus cardio-vasculaire Cyanose Thrombose coronaire Embolie coronaire Vasospasme*** Ischémie***
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Eternuements Toux Sensation de gorge serrée Bronchospasme Arrêt respiratoire ?dème du poumon Syndrome de détresse respiratoire aiguë ?dème laryngé ?dème pharyngé Asthme
Affections gastro- intestinales		Nausées Vomissements		Douleurs abdominales Hypersalivation Hypertrophie des glandes salivaires Diarrhées Dysphagie

Classe système organe	Effets indésirables			
	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence ne pouvant être déterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Erythème Urticaire	Rash	Pustulose exanthématique aiguë généralisée Angio?dème Hypersudation Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Érythème polymorphe Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Tremblements Douleurs dorsales	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë****
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation de chaleur	Douleur thoracique Réaction au point d'injection*	Asthénie Rigidité Pyrexie	Malaise Sensation locale de froid
Investigations			Augmentation transitoire de la créatininémie	Modifications mineures de l'ECG Elévation du segment ST

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

** L'encéphalopathie 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, aphasie, perte de connaissance, coma et ?dème cérébral.

*** Un vasospasme et une ischémie consécutive ont été observés pendant les injections intra-artérielles de produit de contraste, en particulier après une angiographie coronarienne et cérébrale, souvent liés à la procédure, et probablement déclenchés par la pointe du cathéter ou la pression excessive de ce dernier.

**** Une insuffisance rénale transitoire avec oligurie, protéinurie et augmentation de la créatinine sérique peut se développer, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale.

En cas d'injection extravasculaire, une réaction tissulaire peut se développer dans de rares cas

Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. Les essais cliniques ont porté sur 184 enfants. Le profil de tolérance est comparable chez l'enfant et l'adulte. Une hypothyroïdie transitoire peut survenir chez le nouveau-né, en particulier chez le prématuré ou le nouveau-né de petit poids de naissance, et chez les enfants (0 à 3 ans), exposés à l'iomeprol.

4.8.2 Administration dans les cavités corporelles

Après administration dans les cavités corporelles d'un produit de contraste iodé, le produit de contraste est lentement absorbé depuis la zone d'administration dans la circulation systémique et est ensuite éliminé par voie rénale.

Une augmentation des amylases sanguines est fréquente après ERCP. De très rares cas de pancréatite ont été rapportés.

Les réactions rapportées après arthrographie ou fistulographie sont généralement liées aux manifestations irritatives qui s'ajoutent à l'inflammation préexistante des tissus.

Les réactions d'hypersensibilité sont rares, généralement légères et sous la forme de réactions cutanées. Toutefois le risque de réaction anaphylactoïde sévère ne peut être exclu.

Comme avec les autres produits de contraste iodé, des douleurs pelviennes et un malaise peuvent survenir après une hystérosalpingographie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via 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

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste, code ATC : V08AB10

Produit de contraste tri-iodé, hydrosoluble, non ionique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Injecté par voie vasculaire, le produit se répartit dans le système vasculaire et l'espace interstitiel, sans augmenter notablement la volémie et sans perturber l'équilibre hémodynamique. La distribution se fait selon un modèle bi-compartmental, avec une phase de distribution rapide et une phase d'élimination plus lente. Chez le volontaire sain, les demi-vies moyennes de distribution et d'élimination du ioméprol sont, respectivement, de 23 +/- 14 minutes et de 109 +/- 20 minutes.

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.

Lorsque la fonction rénale est normale, l'excrétion urinaire cumulative, exprimée en pourcentage de la dose administrée, est d'environ 24 à 34% après 60 minutes, 84% après 8 heures, 87% après 12 heures et 95% dans les 24 à 96 heures suivant l'administration.

En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination est prolongée en fonction du degré d'insuffisance. Une élimination hétérotrope se produit par voie biliaire, salivaire, sudorale et colique. L'ioméprol ne se lie pas aux protéines plasmatiques; il est dialysable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données de sécurité précliniques ne révèlent aucun risque particulier en vue de l'utilisation chez l'être humain, à partir d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité par administrations répétées, de génotoxicité, ou de la toxicité de la reproduction.

Les effets observés au cours des études précliniques n'ont été observés qu'à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme, et donc de peu de signification en pratique clinique.

Les résultats des études chez le rat, la souris et le chien mettent en évidence que l'ioméprol présente, après administration intraveineuse ou intra-artérielle, une toxicité aiguë comparable à celle observée avec les autres produits de contraste non-ioniques, ainsi qu'une bonne tolérance systémique après administration intraveineuse répétée chez le rat et le chien.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Trométamol, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Des études de compatibilité spécifiques ont montré que Iomeron n'agit pas sur la coagulation, ni sur les fonctions plaquettaires, et n'interfère pas sur le plan physico-chimique avec les héparines (non fractionnées ou de bas poids moléculaire).

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

6.3. Durée de conservation

3 ans pour les boîtes contenant des flacons de 50, 100 et 150 mL avec nécessaire d'administration.

5 ans pour les autres présentations.

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 pour le protéger de la lumière. Bien que la sensibilité de l'ioméprol aux rayons X soit faible, il est conseillé de le conserver à

l'abri des rayonnements ionisants.

Ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 1 ampoule de verre de type I de 20 mL

Boîte de 1 flacon en verre de type I ou II de 20 mL, 30 mL, 50 mL, 75 mL, 100 mL, 150 mL et 250 mL avec bouchon élastomère chlorobutyl ou bromobutyl.

Boîte de 1 flacon en verre de 100 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur AN (polypropylène), raccord, canule de remplissage) avec cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur AN (polypropylène), raccord, canule de remplissage) avec cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 100 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur Medrad Stellant (ME) (polyéthylène téréphtalate), raccord, perforateur) avec cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur Medrad Stellant (ME) (polyéthylène téréphtalate), raccord, perforateur) avec cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 100 mL pour injecteur CT-Exprès avec nécessaire d'administration (set patient (polyméthacrylate butadiène styrène) + perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 150 mL pour injecteur CT-Exprès avec nécessaire d'administration (set patient (polyméthacrylate butadiène styrène) + perforateur (polyméthacrylate butadiène styrène) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 100 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur Empower CTA (Marlex) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety) + perforateur (ABS et polypropylène)).

Boîte de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration ((seringue pour injecteur Empower CTA (Marlex) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety) + perforateur (ABS et polypropylène)).

Boîte de 1 Flacon en verre de 100 mL avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Nemoto (PET) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety))

Boîte de 1 flacon en verre de 150 mL avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Nemoto (PET) + cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Boîte de 1 flacon en verre de 50 mL avec nécessaire d'administration (seringue et cathéter IV 20 G (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)).

Flacons multidoses en verre de type I ou II de 200 mL et 500 mL avec bouchons en élastomère chlorobutyl ou bromobutyl.

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.

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

BRACCO IMAGING FRANCE

7 RUE LEONARD DE VINCI

91300 MASSY

FRANCE

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

- 34009 337 941-9 4 : 20 mL en ampoule (verre) ; boîte de 1.
- 34009 354 695-2 6 : 20 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 942-5 5 : 30 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 943-1 6 : 50 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 944-8 4 : 75 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 945-4 5 : 100mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 946-0 6 : 150 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 947-7 4 : 200 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 337 948-3 5 : 250 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 302 822 5 0: 500 mL en flacon (verre) ; boîte de 1.
- 34009 301 881 3 2 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur AN (polypropylène), raccord, canule de remplissage) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.

- 34009 354 696-9 4 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur AN (polypropylène), raccord, canule de remplissage) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 301 881 4 9 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur ME (polyéthylène téréphtalate), raccord, perforateur) et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 355 112-0 1 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur ME (polyéthylène téréphtalate), raccord, perforateur) et cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 269 947 0 9 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Empower (Marlex) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety) + perforateur (ABS et polypropylène)) ; boîte de 1.
- 34009 269 948 7 7 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Empower (Marlex) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety) + perforateur (ABS et polypropylène)) ; boîte de 1.
- 34009 269 949 3 8 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (set patient pour injecteur CT-Exprès (polyméthacrylate butadiène styrène) + perforateur pour injecteur CT-Exprès (polyméthacrylate butadiène styrène) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 269 950 1 0 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (set patient pour injecteur CT-Exprès (polyméthacrylate butadiène styrène) + perforateur pour injecteur CT-Exprès (polyméthacrylate butadiène styrène) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 277 068 2 0 : 100 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Nemoto (PET) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 277 069 9 8 : 150 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue pour injecteur Nemoto (PET) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 339 912-6 5 : 50 mL en flacon (verre) avec nécessaire d'administration (seringue (polypropylène) + cathéter IV (BD Insyte Autoguard ou B.Braun Vasofix Safety)) ; boîte de 1.
- 34009 302 948 0 2: 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]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I