

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Visipaque 270 mg I/ml solution injectable

Visipaque 320 mg I/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Visipaque 270 mg I/ml solution injectable contient 550 mg d'iodixanol, correspondant à 270 mg d'iode par ml.

Visipaque 320 mg I/ml solution injectable contient 652 mg d'iodixanol, correspondant à 320 mg d'iode par ml.

Excipients à effet notoire :

270 mg I/ml : ce médicament contient 0,76 mg (0,03 mmol) de sodium par ml. Les patients qui doivent faire attention à leur consommation de sel doivent en tenir compte.

320 mg I/ml : ce médicament contient 0,45 mg (0,02 mmol) de sodium par ml. Les patients qui doivent faire attention à leur consommation de sel doivent en tenir compte.

Voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Iodixanol est un produit de contraste pour rayons X, non-ionique, dimère, hexa-iodé et hydrosoluble.

Les solutions aqueuses pures d'iodixanol - quelle que soit leur concentration - ont une osmolalité inférieure à celle du sang et à celle des produits de contraste non ioniques monomères de concentration similaire.

Visipaque est rendu isotonique par rapport aux fluides corporels par addition d'électrolytes.

Toutes les formes sont isotoniques avec une osmolalité de 290 mOsm/kg H₂O à 37°C.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection. Solution limpide, incolore à jaune pâle, prêt à l'emploi.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est uniquement à usage diagnostique.

Produit de contraste pour rayons X chez l'adulte, utilisé en

- angiocardigraphie
- angiographie cérébrale (classique)
- artériographie périphérique (classique)
- angiographie abdominale (angiographie numérique avec soustraction i.a. [ANS i.a.]
- urographie
- phlébographie
- produit de contraste pour TDM
- myélographie lombaire, thoracique et cervicale
- examens gastro-intestinaux
- arthrographie et hystérosalpingographie (HSG)

Produit de contraste pour rayons X chez l'enfant, utilisé en

- examens gastro-intestinaux
- angiocardigraphie

- urographie
- produit de contraste pour TDM

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie peut être ajustée en fonction du type d'examen, de l'âge, du poids, du débit cardiaque, de l'état général du patient, ainsi que de la technique utilisée.

Habituellement, la même concentration et le même volume sont recommandés que pour les autres produits de contraste iodés existants, mais des informations diagnostiques adéquates ont également été obtenues dans certaines études avec l'iodixanol à des concentrations en iode un peu plus faibles.

Il faut assurer une hydratation adéquate avant et après l'administration du produit, comme c'est également le cas pour les autres produits de contraste.

Les recommandations suivantes pour une dose moyenne peuvent servir de ligne directrice pour l'adulte normal. Les doses, indiquées pour une injection intra-artérielle unique, peuvent être répétées.

Indication/Examen	Concentration	Volume
Utilisation intra-artérielle		
Artériographie		
cérébrale sélective	270/320 ⁽¹⁾ mg I/ml	5-10 ml par inj.
aortographie	270/320 mg I/ml	40-60 ml par inj.
périphérique	270/320 mg I/ml	30-60 ml par inj.
ANS i.a. viscérale sélective	270 mg I/ml	10-40 ml per inj.
Angiocardiographie		
injection dans ventricule gauche et intra-aortique	320 mg I/ml	30-60 ml par inj.
artériographie coronarienne sélective	320 mg I/ml	4-8 ml par inj.
Utilisation intraveineuse		
Urographie	270/320 mg I/ml	40-80 ml ⁽²⁾
Phlébographie	270 mg I/ml	50-150 ml/jambe
Produit de contraste pour TDM		
TDM de la tête	270/320 mg I/ml	50-150 ml
TDM du corps	270/320 mg I/ml	75-150 ml
Utilisation intrathécale		
Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire) ⁽³⁾	270 mg I/ml ou	10-12 ml
	320 mg I/ml	10 ml
Myélographie cervicale (injection lombaire ou intrathécale) ⁽³⁾	270 mg I/ml ou	10-12 ml
	320 mg I/ml	10 ml
Utilisation gastro-intestinale		
Administration orale chez l'adulte		
Transit GI	320 mg I/ml	80-200 ml

Œsophage	320 mg I/ml	10-200 ml
Estomac	320 mg I/ml	20-200 ml
Utilisation rectale	270/320 mg I/ml	30-400 ml
Utilisation dans cavités corporelles	Un ajustement individuel de la dose est nécessaire pour une visualisation optimale	
arthrographie	270 mg I/ml	1-15 ml
hystérosalpingographie (HSG)	270 mg I/ml	5-10 ml (<i>la dose recommandée peut être dépassée en cas de reflux vaginal : jusqu'à 40 ml ont été étudiés</i>)

(1) Les 2 posologies sont indiquées, mais 270 mg I/ml est la plus recommandée.

(2) Pour l'urographie à haute dose, des doses beaucoup plus élevées peuvent être utilisées.

(3) Ne pas dépasser une dose maximale de 3,2 g d'iode afin de minimiser les effets secondaires potentiels.

Personne âgée

Comme pour l'adulte

Population pédiatrique

Indication/Examen	Concentration	Volume
Utilisation intra-artérielle		
Angiocardiographie	270/320 mg I/ml	Selon l'âge, le poids et la pathologie (dose totale max. recommandée 10 ml/kg)
Utilisation intraveineuse		
Urographie		
Patient pédiatrique < 7 kg	270/320 mg I/ml	2 – 4 ml/kg
Patient pédiatrique > 7 kg	270/320 mg I/ml	2 – 3 ml/kg
		Selon l'âge, le poids et la pathologie (max. 50 ml)
Produit de contraste pour TDM		
TDM de la tête et du corps	270/320 mg I/ml	2-3 ml/kg jusqu'à 50 ml (jusqu'à 150 ml dans certains cas)
Utilisation dans cavités corporelles		
Examens gastro-intestinaux	270/320 mg I/ml	5 ml/kg de poids corporel 10-240 ml ont été étudiés
Utilisation orale		
Utilisation rectale	270/320 mg I/ml	30 – 400 ml ont été étudiés

Mode d'administration

Le produit est destiné à une administration intraveineuse, intra-artérielle, rectale, orale et intrathécale et à une administration dans des cavités corporelles.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.

Thyrotoxicose manifeste.

Décompensation d'insuffisance cardiaque.

Hypersensibilité pré-existante aux produits de contraste iodés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions particulières avec l'utilisation de produits de contraste non ioniques en général :

Hypersensibilité

Une anamnèse positive d'**allergie, d'asthme** ou de **réactions indésirables** aux produits de contraste iodés nécessite des précautions particulières. Une prémédication par corticostéroïdes ou antagonistes de l'histamine H₁ et H₂ peut être prise en considération dans ces cas.

Le risque d'effets secondaires graves lors de l'utilisation de Visipaque est considéré comme mineur.

Des réactions anaphylactoïdes ou d'autres **réactions d'hypersensibilité** peuvent cependant se produire après l'utilisation de produits de contraste contenant de l'iode.

Il faut toujours tenir compte de l'apparition possible de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves, mettant en jeu le pronostic vital, fatales. La majorité de ces effets secondaires graves se produisent dans les 30 minutes suivant l'administration. Des réactions d'hypersensibilité peuvent également se produire plus tard (une ou plusieurs heures après l'administration). Un plan de prise en charge, avec les médicaments et l'équipement nécessaires en cas d'effet secondaire grave, doit être prêt à l'avance. Il est conseillé de toujours utiliser une canule ou un cathéter à demeure pour une voie d'accès intraveineuse rapide au cours de l'ensemble de l'examen radiographique. Le patient doit être surveillé pendant au moins 30 minutes après l'administration de Visipaque.

L'utilisation de bêta-bloquants peut, après l'administration d'un produit de contraste, abaisser le seuil de spasme bronchique chez les patients asthmatiques et réduire la réponse au traitement par adrénaline.

Coagulopathie

Les produits de contraste non ioniques ont moins d'effet sur la coagulation in vitro, par comparaison avec les produits de contraste ioniques.

Une coagulation est mentionnée lorsque le sang reste en contact avec des seringues remplies de produits de contraste, y compris les non ioniques. L'utilisation de seringues en plastique au lieu de seringues en verre donne moins de coagulation, sans exclure la possibilité d'une coagulation in vitro.

Des événements thromboemboliques graves, rarement fatals, causant un infarctus du myocarde ou un AVC, ont été rapportés pendant une angiocardiographie, avec des produits de contraste tant ioniques que non ioniques.

Pour minimiser les complications thromboemboliques, une technique d'administration intravasculaire minutieuse est nécessaire durant les procédures angiographiques. De nombreux facteurs, dont la durée de la procédure, le matériel du cathéter et de la seringue, l'état de la maladie sous-jacente, et la médication concomitante, peuvent contribuer au développement d'événements thromboemboliques. Par conséquent, lors de l'exécution d'un cathétérisme vasculaire, il faut veiller à une technique angiographique précise, avec une attention particulière pour la manipulation du fil de guidage et du cathéter, l'utilisation d'injecteurs et/ou de robinets à trois voies, rincer fréquemment le cathéter avec une solution saline héparinée et limiter au minimum possible la durée de la procédure. De l'équipement de soutien des fonctions vitales adéquat doit être rapidement disponible.

Des précautions doivent être prises chez les patients atteints d'homocystéinurie (risque de thromboembolie).

Hydratation

Une **hydratation** adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produits de contraste. Ceci est particulièrement important chez un patient atteint de myélome multiple, de diabète sucré, d'insuffisance rénale, chez le nourrisson, le jeune enfant et la personne âgée.

Le jeune enfant (< 1 an) et surtout le nouveau-né est sensible aux perturbations de l'équilibre électrolytique et aux changements hémodynamiques.

Réactions cardio-circulatoires

Une attention particulière doit être portée au patient atteint d'une **maladie cardiaque grave** et d'**hypertension pulmonaire** car il peut développer des changements hémodynamiques ou des arythmies. Des réactions graves et des cas de décès d'origine cardiovasculaire se sont rarement présentés : arrêt

cardiaque, arrêt cardiorespiratoire et infarctus du myocarde. Ceci est particulièrement vrai pour l'administration intracoronaire. Chez la personne âgée et le patient atteint d'une maladie cardiaque sous-jacente, des réactions avec des modifications ischémiques à l'ECG et une arythmie étaient plus fréquemment observées.

Troubles du SNC

Un cas d'encéphalopathie a été rapporté après l'utilisation de l'iodixanol (voir rubrique 4.8). L'encéphalopathie post-contraste peut se manifester par des symptômes et des signes de dysfonctionnement neurologique tels que maux de tête, troubles de la vision, cécité corticale, confusion, convulsions, perte de coordination, hémiparésie, aphasie, perte de consciences, coma et œdème cérébral dans les minutes ou heures suivant l'administration d'iodixanol, et généralement se résout en quelques jours.

Le produit doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des conditions qui perturbent l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), entraînant potentiellement une augmentation de la perméabilité des produits de contraste à travers la BHE et augmente le risque d'encéphalopathie.

Les patients présentant une **pathologie cérébrale** aiguë, des tumeurs ou des antécédents d'**épilepsie** sont prédisposés aux crises d'épilepsie et méritent des soins particuliers. De plus, les personnes **alcooliques** ou **toxicomanes** ont un risque accru de convulsions et de réactions neurologiques. Pour l'administration intravasculaire, des précautions doivent être prises chez les patients présentant un AVC aigu ou une hémorragie intracrânienne aiguë, chez les patients présentant une altération de la BHE, un œdème cérébral ou une démyélinisation aiguë.

Si une encéphalopathie post-contraste est suspectée, l'administration d'iodixanol doit être interrompue et une prise en charge médicale adaptée doit être instaurée.

Réactions rénales

Une maladie rénale sous-jacente est un important facteur de risque de néphropathie induite par les produits de contraste. Le diabète sucré et le volume du produit de contraste iodé administré contribuent à la présence d'une insuffisance rénale. En outre, une déshydratation, une artériosclérose avancée, un faible débit sanguin rénal et la présence d'autres facteurs néphrotoxiques tels que certains médicaments et une importante intervention chirurgicale, y contribuent.

Pour prévenir une insuffisance rénale après l'administration du produit de contraste, des précautions particulières doivent être prises chez le patient présentant une insuffisance rénale ou un diabète sucré préexistants, vu que ce patient présente un risque accru.

Le patient atteint de paraprotéïnémie (myélomatose et macroglobulinémie de Waldenström) est également à risque.

Les mesures préventives comprennent :

- identification des patients à haut risque
- fourniture d'une hydratation adéquate. Le cas échéant, préparer une perfusion intraveineuse avant la procédure jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé par les reins
- éviter une surcharge supplémentaire sur les reins par des médicaments néphrotoxiques, des produits cholécystographiques oraux, un clamping artériel, une angioplastie artérielle rénale ou une intervention chirurgicale majeure, jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé
- réduction de la dose à un minimum
- retarder tout autre examen avec produit de contraste jusqu'à ce que la fonction rénale soit normalisée

Le patient sous **hémodialyse** peut recevoir des produits de contraste iodés, puisque le produit de contraste est éliminé au cours de l'hémodialyse.

Patient diabétique traité par metformine

Les examens avec produit de contraste iodé administré par voie intravasculaire peuvent entraîner une modification aiguë de la fonction rénale et être associés à une acidose lactique chez les patients dont la fonction rénale est diminuée et qui sont traités par metformine.

- 1 Les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est égal ou supérieur à 60 ml/min/1,73 m² (néphropathie chronique de stades 1 et 2) peuvent continuer à utiliser la metformine normalement.
- 2 Les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé se situe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² (néphropathie chronique de stade 3) :
 - Les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est égal ou supérieur à 45 ml/min/1,73 m², qui reçoivent le produit de contraste par voie intraveineuse peuvent continuer à utiliser la metformine normalement.
 - Les patients qui reçoivent le produit de contraste par voie intra-artérielle et les patients qui reçoivent le produit de contraste par voie intraveineuse, dont le débit de filtration glomérulaire estimé se situe entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² : la metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration du produit de contraste et ne peut être reprise que 48 heures après l'administration du produit de contraste si la fonction rénale ne s'est pas dégradée.
- 3 Chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (néphropathie chronique de stades 4 et 5) ou qui ont une maladie intercurrente entraînant une diminution de la fonction hépatique ou une hypoxie, la metformine est contre-indiquée. L'administration d'un produit de contraste iodé doit être évitée.
- 4 En cas d'urgence, si la fonction rénale est anormale ou inconnue, le médecin doit mettre en balance les avantages et les inconvénients de l'administration d'un produit de contraste. La metformine doit être arrêtée à partir du moment de l'administration du produit de contraste. Après l'examen, le patient doit être surveillé pour détecter les signes d'acidose lactique. La metformine doit être reprise 48 heures après l'administration du produit de contraste si le rapport créatinine sérique / débit de filtration glomérulaire estimé est inchangé par rapport à sa valeur avant l'examen d'imagerie.

Insuffisance rénale et hépatique

Une attention particulière est requise chez les patients atteints de graves perturbations de la fonction rénale et hépatique, car ils peuvent présenter une clairance considérablement retardée du produit de contraste.

Myasthénie grave

L'administration de produits de contraste iodés peut aggraver les symptômes de **myasthénie grave**.

Phéochromocytome

Les patients souffrant de **phéochromocytome** et subissant des procédures interventionnelles devraient recevoir des alpha-bloquants à titre prophylactique afin d'éviter une crise hypertensive.

Trouble de la fonction thyroïdienne

Les patients présentant une hyperthyroïdie manifeste mais encore non diagnostiquée, les patients présentant une hyperthyroïdie latente (par exemple, goitre nodulaire) et les patients ayant une autonomie fonctionnelle (souvent par exemple, les patients âgés, en particulier dans les régions présentant une carence en iode) présentent un risque plus élevé de thyrotoxicose aiguë après l'utilisation de produits de contraste iodés. Le risque supplémentaire doit être évalué chez ces patients avant l'utilisation d'un produit de contraste iodé. Des tests de la fonction thyroïdienne avant l'administration d'un produit de contraste et / ou des antithyroïdiens peuvent être envisagés chez les patients avec suspicion d'hyperthyroïdie. Les patients à risque de développer une thyrotoxicose doivent être surveillés dans les semaines suivant l'injection.

Des tests de la fonction thyroïdienne indiquant une hypothyroïdie ou une suppression transitoire de la thyroïde ont été rapportés après administration d'un produit de contraste iodé chez des adultes et des patients pédiatriques, dont des nourrissons. Certains patients ont été traités pour de l'hypothyroïdie.

Population pédiatrique

Une hypothyroïdie ou une suppression thyroïdienne transitoire peut être observée après une exposition à des produits de contraste iodés.

Une attention particulière doit être portée aux patients pédiatriques de moins de 3 ans car un incident thyroïdien sous-actif au début de la vie peut être nocif pour le développement moteur, auditif et cognitif et

peut nécessiter un traitement transitoire de remplacement de la T4. L'incidence de l'hypothyroïdie chez les patients de moins de 3 ans exposés à des produits de contraste iodés a été rapportée entre 1,3% et 15% selon l'âge des sujets et la dose de l'agent de contraste iodé et est plus fréquemment observée chez les nouveau-nés et les prématurés, les nourrissons. La fonction thyroïdienne doit être évaluée chez tous les patients pédiatriques de moins de 3 ans suivant l'exposition à des produits de contraste iodés. Si une hypothyroïdie est détectée, la fonction thyroïdienne doit être surveillée le cas échéant, même lorsqu'un traitement de remplacement est administré.

Chez les nouveau-nés, en particulier les prématurés, qui ont été exposés à des produits de contraste iodés, soit par la mère pendant la grossesse, soit pendant la période néonatale, la fonction thyroïdienne doit être contrôlée au cours de la première semaine de vie.

Des tests répétés de la fonction thyroïdienne sont recommandés entre 2 et 6 semaines d'âge, en particulier chez les nouveau-nés de faible poids de naissance ou les prématurés. Voir également la rubrique 4.6.

Extravasation

En cas d'extravasation il est probable que Visipaque, en raison de son isotonicité, donnera lieu à moins de douleur locale et d'œdème extravasculaire que les produits de contraste hyperosmolaires. En cas d'extravasation, les mesures de routine recommandées sont une surélévation et un refroidissement du site affecté. Une décompression chirurgicale peut être nécessaire en cas de syndrome du compartiment.

Drépanocytose

Les produits de contraste iodés pourraient aggraver la falciformation des érythrocytes chez les patients atteints de drépanocytose. Chez ces patients, seuls quelques cas d'hémolyse et d'infarctissement ont été observés avec des produits de contraste iodés.

Période d'observation

Après l'administration du produit de contraste, il est conseillé d'observer le patient pendant au moins 30 minutes, la majorité des effets indésirables survenant au cours de cet intervalle de temps. Cependant, l'expérience montre que des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire jusqu'à plusieurs heures ou plusieurs jours après l'injection.

Utilisation intrathécale

Après une myélographie, le patient doit se reposer pendant une heure, la tête et le thorax surélevés à 20°, après quoi il peut se déplacer prudemment, mais en évitant de se pencher vers l'avant.

La tête et le thorax doivent rester surélevés pendant au moins 6 heures en cas d'alitement.

Les patients chez qui un seuil épileptogène bas est soupçonné devraient être observés au cours de cette période. Les patients non hospitalisés ne doivent pas rester seuls, les 12 à 24 premières heures.

Hystérosalpingographie

Une hystérosalpingographie ne doit pas être exécutée pendant la grossesse, ni en présence d'une inflammation aiguë du bassin.

Mises en garde spécifiques

Visipaque peut, selon l'indication, contenir plus de 23 mg de sodium par dose. Il faut en tenir compte chez les patients qui doivent faire attention à leur consommation de sel.

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

Tous les produits de contraste contenant de l'iode peuvent réduire la capacité de liaison de l'iode par la thyroïde pendant quelques semaines. De ce fait, les tests de la fonction thyroïdienne qui utilisent de l'iode radioactif peuvent être affectés.

Des concentrations sériques et urinaires élevées en produit de contraste peuvent interférer avec les résultats du dosage de la bilirubine, des protéines ou de substances inorganiques (p.ex. fer, cuivre, calcium et phosphates) effectué au laboratoire. Ces substances ne doivent pas être dosées le jour de l'examen.

L'utilisation de produits de contraste contenant de l'iode peut provoquer une insuffisance rénale temporaire,

qui peut entraîner, en combinaison avec la metformine, une acidose lactique chez le diabétique (voir rubrique 4.4). Les patients traités par interleukine-2, moins de 2 semaines avant l'administration d'un produit de contraste contenant de l'iode, sont plus à risque de réactions retardées (symptômes grippaux ou réactions cutanées).

Il existe certaines preuves que l'utilisation de bêta-bloquants représente un risque d'apparition de réactions anaphylactoïdes après examen aux rayons X avec produit de contraste (de l'hypotension sévère a été observée après examen radiologique avec produit de contraste et traitement bêta-bloquant).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation de Visipaque pendant la grossesse humaine n'a pas été établie. L'évaluation d'études expérimentales animales n'a pu montrer aucun effet nocif direct ou indirect sur la reproduction, le développement de l'embryon et du fœtus, l'évolution de la gestation et le développement péri- et postnatal. Si possible, l'exposition aux rayons X doit être évitée pendant la grossesse. Les avantages d'un examen aux rayons X, avec ou sans contraste, doivent être soigneusement pesés contre les risques potentiels. Le produit ne sera pas utilisé pendant la grossesse à moins que le médecin ne décide que les avantages l'emportent sur les risques.

Chez les nouveau-nés, en particulier les prématurés, qui ont été exposés à des produits de contraste iodés, soit par la mère pendant la grossesse, soit pendant la période néonatale, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne, car une exposition à un excès d'iode peut provoquer une hypothyroïdie, nécessitant éventuellement un traitement, voir 4.4.

Allaitement

Les produits de contraste sont faiblement excrétés dans le lait maternel et des quantités minimales sont absorbées par l'intestin. Lorsque le produit de contraste contenant de l'iode est administré à la mère, l'allaitement peut se poursuivre.

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

Il n'y a pas d'études sur les effets sur l'aptitude à conduire et la capacité à utiliser des machines. Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines dans les 24 heures après administration intrathécale.

4.8 Effets indésirables

Les effets secondaires possibles énumérés ci-dessous sont associés à la radiographie, ce qui peut inclure l'utilisation de Visipaque.

Les effets indésirables associés à Visipaque sont généralement légers à modérés et transitoires.

Des réactions graves et fatales ont été rarement observées. Des réactions graves et même mortelles ont été rarement observées, pouvant inclure une insuffisance rénale aiguë sur chronique, une insuffisance rénale aiguë, un choc anaphylactique ou anaphylactoïde, une réaction d'hypersensibilité suivie de réactions cardiaques (syndrome de Kounis), un arrêt cardiaque ou cardio-respiratoire et un infarctus du myocarde. Une réaction cardiaque peut être favorisée par la maladie sous-jacente ou par la procédure elle-même.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se manifester, comme des symptômes respiratoires et cutanés, tels que dyspnée, rash, érythème, urticaire, démangeaisons, réactions cutanées graves, œdème de Quincke, hypotension, fièvre, œdème laryngé, bronchospasme et œdème pulmonaire. Chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, des cas de vasculite et de réactions semblables au syndrome de Stevens Johnson ont été observés.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire immédiatement ou plusieurs jours après l'injection d'un produit de contraste contenant de l'iode.

Les réactions d'hypersensibilité se produisent indépendamment de la dose ou de la voie d'administration et de légers symptômes peuvent être les premiers signes d'une réaction ou d'un choc anaphylactique grave.

L'administration du produit de contraste doit être arrêtée immédiatement et, si nécessaire, un traitement approprié doit être initié par la voie d'accès vasculaire.

Les patients utilisant des bêta-bloquants peuvent présenter des symptômes atypiques d'hypersensibilité qui peuvent être mal interprétés comme une réaction vagale.

Une légère élévation transitoire de la créatinine sérique est fréquente après l'administration d'un produit de contraste iodé, mais elle n'est généralement pas cliniquement significative.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les fréquences énumérées proviennent d'études cliniques internes et publiées, chez plus de 57.705 patients.

Utilisation intravasculaire (intraveineuse et intra-artérielle)

Affections du système sanguin et lymphatique

Fréquence indéterminée : thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité

Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique/anaphylactoïde, choc anaphylactique/anaphylactoïde, dont anaphylaxie fatale ou pronostic vital engagé

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : hyperthyroïdie, hypothyroïdie transitoire

Affections psychiatriques

Très rare : agitation, anxiété

Fréquence indéterminée : état confusionnel

Affections du système nerveux

Peu fréquent : maux de tête

Rare : vertiges, troubles sensoriels, incluant goût altéré, paresthésie, parosmie

Très rare : accident vasculaire cérébral, syncope, tremblements (transitoires), hypoesthésie

Fréquence indéterminée : coma, troubles de la conscience, convulsions, encéphalopathie transitoire induite par produit de contraste causée par l'extravasation du produit de contraste, ce qui peut s'exprimer sous forme d'anomalie de la fonction neurologique sensorielle, motrice ou générale (incluant perte de mémoire, hallucinations, paralysie, parésie, désorientation, trouble transitoire de la parole, aphasie, dysarthrie)

Affections de l'œil

Très rare : cécité corticale (transitoire), déficience visuelle transitoire (dont diplopie et vue trouble), œdème palpébral

Affections cardiaques

Rare : arythmie (incluant bradycardie et tachycardie), infarctus du myocarde

Très rare : arrêt cardiaque, palpitations

Fréquence indéterminée : arrêt cardiaque et respiratoire, hypokinésie ventriculaire, thrombose coronaire, angine de poitrine, spasmes des artères coronaires

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeur soudaine du visage et du cou (bouffées de chaleur)

Rare : hypotension

Très rare : hypertension, ischémie

Fréquence indéterminée : choc, spasme artériel, thrombose, thrombophlébite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : toux, éternuements

Très rare : dyspnée, irritation de la gorge, œdème laryngé, œdème du pharynx

Fréquence indéterminée : œdème pulmonaire non cardiogénique, bronchospasme, constriction laryngée

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : nausées, vomissements

Très rare : douleurs abdominales, diarrhée, inconfort abdominal

Fréquence indéterminée : pancréatite aiguë, exacerbation de pancréatite, tuméfaction des glandes salivaires

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruptions cutanées ou éruption due à des médicaments, démangeaisons, urticaire

Très rare : angioœdème, hyperhidrose, érythème

Fréquence indéterminée : dermatite bulleuse ou exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, exanthématique aiguë généralisée et pustulose, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très rare : douleurs dorsales, spasmes musculaires

Fréquence indéterminée : arthralgies

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : lésion rénale aiguë ou néphropathie toxique (néphropathie induite par les produits de contraste ou CIN)

Fréquence indéterminée : augmentation de la créatinine sanguine

Affections générales et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : sensation de chaleur, douleur dans la poitrine

Rare : frissons, fièvre, douleur et inconfort au niveau du site d'injection incluant extravasation et sensation de froid

Très rare : asthénie (p.ex. malaise, fatigue), œdème de la face, œdème localisé

Fréquence indéterminée : œdème

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée : iodisme

Utilisation intrathécale

Les effets indésirables peuvent être retardés après utilisation intrathécale et se produire quelques heures à plusieurs jours après l'administration. La fréquence des effets indésirables est comparable à celle des effets indésirables après une ponction lombaire seule.

Une irritation méningée avec photophobie et méningisme et méningite chimique a été observée avec d'autres produits de contraste non ioniques. La possibilité d'une méningite infectieuse devrait également être envisagée.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections du système nerveux

Peu fréquent : maux de tête (peuvent être graves et prolongés)

Fréquence indéterminée : vertiges, encéphalopathie transitoire induite par produit de contraste causée par l'extravasation du produit de contraste, ce qui peut s'exprimer sous forme d'anomalie de la fonction neurologique sensorielle, motrice ou générale incluant perte de mémoire, hallucinations, confusion, désorientation, trouble de la parole

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : vomissements
Fréquence indéterminée : nausées

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : spasmes musculaires

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : frissons, réaction au site d'injection

Hystérosalpingographie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : douleurs abdominales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : vomissements

Affections du système reproducteur et du sein

Très fréquent : saignement vaginal

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre

Fréquence indéterminée : frissons, réactions locales au site d'injection

Arthrographie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquent : douleur au site d'injection

Fréquence indéterminée : frissons

Examens du tractus gastro-intestinal

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Affections gastro-intestinales

Fréquent : diarrhée, douleurs abdominales, nausées

Peu fréquent : vomissements

Affections générales et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée : frissons

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

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance,
Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUSSEL
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Chez les patients ayant une fonction rénale normale un surdosage est un peu probable. La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale de doses élevées de produits de contraste ($t_{1/2}$ ~2 heures). En cas de surdosage accidentel, la perte d'eau et d'électrolytes doit être compensée par perfusion. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Le cas échéant, l'iodixanol peut être éliminé du corps par hémodialyse. Il n'y a pas d'antidote spécifique, le traitement d'un surdosage est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Visipaque est un agent diagnostique. Visipaque n'a, par rapport à son action diagnostique, pas de mécanismes de liaison spécifique à des cellules ou des molécules du corps.

Effets pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste iodé, code ATC : V08AB09.

Après l'injection, l'iode lié organiquement absorbe le rayonnement dans le sang et les tissus.

Après injection intraveineuse d'iodixanol chez des volontaires sains, les paramètres hémodynamiques, cliniques, chimiques, et de coagulation les plus étudiés ne montrent aucun écart important par rapport aux valeurs observées avant l'injection. Dans les rares cas où un écart a été observé, il était mineur et sans signification clinique.

Chez les patients, Visipaque n'a que des effets mineurs sur la fonction rénale. La libération d'enzymes (phosphatase alcaline, N-acétyl- β -glucosaminidase) à partir des cellules tubulaires proximales est moins importante que celle observée après l'injection de produits de contraste monomères non ioniques ; la même tendance est observée par rapport aux produits de contraste dimères ioniques. Visipaque est également bien toléré au niveau du glomérule.

La durée du transit moyen à travers le parenchyme rénal est beaucoup plus longue pour iodixanol que pour les autres produits de contraste. Cela se traduit par un renforcement de la tomographie par ordinateur jusqu'à 56 heures après l'examen. Cela n'a aucun effet sur la fonction rénale.

Il a été constaté que Visipaque, par rapport aux autres produits de contraste, a un effet moins prononcé sur les paramètres cardiovasculaires tels que la pression télédiastolique ventriculaire gauche, la pression systolique ventriculaire gauche, la fréquence cardiaque et l'intervalle QT, ainsi que sur le débit sanguin fémoral.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'iodixanol est rapidement distribué dans l'organisme ; sa demi-vie de distribution est d'environ 21 minutes. Le volume apparent de distribution est équivalent à celui du liquide extracellulaire (0,26 l/kg p.c.),

ce qui signifie que l'iodixanol n'est distribué que dans le volume extracellulaire.

Biotransformation

Aucun métabolite n'a été détecté. La liaison aux protéines est inférieure à 2 %.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. L'iodixanol est principalement éliminé par les reins par filtration glomérulaire.

Après injection intraveineuse chez des volontaires sains, environ 80 % de la dose administrée ont été récupérés inchangés dans les urines dans les 4 heures, et 97 % dans les 24 heures. Seulement 1,2 % de la dose injectée a été excrété dans les 72 heures par les fèces.

La concentration urinaire maximale est atteinte environ 1 heure après l'injection.

Linéarité/non-linéarité

Il n'y a pas de données cinétiques dose-dépendantes pour les doses recommandées.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune donnée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, calcium édétate de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être associé à d'autres médicaments. Toujours utiliser une seringue différente.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après utilisation, éliminer la solution restante.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière. Le produit peut être conservé pendant un mois à 37°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable prête à l'emploi.

Flacons en polypropylène pour injection de 50, 100, 150, 200 et 500 ml.

1, 6 ou 10 flacons pour injection dans une boîte en carton.

Toutes les tailles de conditionnement citées ne sont pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Comme tout produit administré par voie parentérale, Visipaque doit toujours être soumis à une inspection visuelle avant d'être utilisé : aucune particule, aucune décoloration, aucune modification à l'emballage ne doivent être observées.

Le produit doit être introduit dans la seringue immédiatement avant l'injection.

Les flacons sont destinés à un usage unique ; toute portion restante doit être éliminée.
Visipaque peut être réchauffé à la température du corps avant d'être administré.

Instructions supplémentaires pour auto-injecteur/pompe

Le flacon de 500 ml peut être utilisé uniquement dans les injecteurs automatiques/pompes adapté(e)s à ce volume. Le flacon ne peut être percé qu'une seule fois.

La ligne allant de l'auto-injecteur/pompe au patient doit être remplacée après chaque patient. Toute portion restante du produit de contraste et tous les connecteurs doivent être éliminés à la fin de la journée. Le cas échéant, des flacons plus petits peuvent également être utilisés. Les instructions du fabricant de l'auto-injecteur/pompe doivent être suivies.

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

GE Healthcare, Kouterveldstraat 20, BE-1831 Diegem, Belgique

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

270 mg I /ml

LU : 2001056433

50 ml : BE181772,	LU : 1x 50 ml : 0205798 – 10x 50 ml : 0205803
100 ml : BE181781,	LU : 1x 100 ml : 0205817 – 10x 100 ml : 0205821
150 ml : BE277042,	LU : 1x 150 ml : 0416629 – 6x 150 ml : 0416632 – 10x 150 ml : 0416646
500 ml : BE277051,	LU : 1x 500 ml : 0416663 - 6x 500 ml : 0416677 – 10x 500 ml : 0416681

320 mg I /ml

LU : 2001056434

50 ml : BE181797,	LU : 1x 50 ml : 0205834 – 10x 50 ml : 0205848
100 ml : BE181815,	LU : 1x 100 ml : 0205851 – 10x 100 ml : 0205865
150 ml : BE277067,	LU : 1x 150 ml : 0416713 – 6x 150 ml : 0416727 – 10x 150 ml : 0416731
200 ml : BE181806,	LU : 1x 200 ml : 0205879 – 6x 200 ml : 0205882
500 ml : BE277076,	LU : 1x 500 ml : 0416744 – 6x 500 ml : 0416758 – 10x 500 ml : 0416761

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 25/3/1997

Date du dernier renouvellement : 17/06/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2023

Date d'approbation: 10/2023