

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Visipaque 270 mg l/ml solution injectable
Visipaque 320 mg l/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Visipaque 270 mg l/ml solution injectable contient 550 mg d'iodixanol, ce qui correspond à 270 mg d'iode par ml.
Visipaque 320 mg l/ml solution injectable contient 652 mg d'iodixanol, ce qui correspond à 320 mg d'iode par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'iodixanol est un produit de contraste radiographique. C'est un dimère hexa-iodé, non ionique et hydrosoluble. Malgré leur concentration, les solutions aqueuses pures d'iodixanol présentent une osmolalité plus faible que celle du sang et des produits de contraste monomères non ioniques de concentration comparable. L'ajout d'électrolytes rend Visipaque isotonique par rapport aux liquides corporels. A une température de 37°C, toutes les formes sont isotoniques, avec une osmolalité de 290 mOsm/kg H₂O.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Un liquide prêt à l'emploi, clair, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste radiographique, utilisé chez l'adulte lors de:

- Angiographie cardiaque,
- Angiographie cérébrale (conventionnelle),
- Artériographie périphérique (conventionnelle),
- Angiographie abdominale (angiographie numérisée i.a.),
- Urographie,
- Phlébographie,
- CT avec contraste,
- Myélographie lombaire, thoracique et cervicale,
- Explorations gastro-intestinales,
- Arthrographie et hystérosalpingographie (HSG).

Produit de contraste radiographique, utilisé chez l'enfant lors des:

- Explorations gastro-intestinales

4.2 Posologie et mode d'administration

On peut adapter la posologie, en fonction du type d'examen, de l'âge, du poids, du débit cardiaque, de l'état général du patient et de la technique utilisée.

On utilise presque la même concentration et le même volume d'iode, qu'en cas d'administration d'autres produits de contraste iodés utilisés classiquement en radiographie. Néanmoins, dans certaines études, on a pu démontrer qu'avec l'iodixanol, on pouvait établir un diagnostic adéquat avec une concentration d'iode plus faible.

Comme c'est également le cas avec les autres produits de contraste, il faut veiller à une hydratation suffisante du patient, avant et après l'administration du produit.

Les recommandations suivantes indiquent une dose moyenne et peuvent servir de référence pour un adulte normal. Les doses indiquées pour l'injection intra-artérielle unique peuvent être répétées.

Indication/Examen	Concentration	Volume
Voie intra-artérielle		
Artériographie cérébrale sélective	270/320 ⁽¹⁾ mg l/ml	5-10 ml par injection
aortographie périphérique	270/320 mg l/ml 270/320 mg l/ml	40-60 ml par injection 30-60 ml par injection
viscérale sélective (angiographie numérisée i.a)	270 mg l/ml	10-40 ml par injection
Angiographie cardiaque		
ventricule gauche et injection intra-aortique	320 mg l/ml	30-60 ml par injection
artériographie coronaire sélective	320 mg l/ml	4-8 ml par injection
Voie intraveineuse		
Urographie	270/320 mg l/ml	40-80 ml ⁽²⁾
Phlébographie	270 mg l/ml	50-150 ml/jambe
CT avec contraste		
CT de la tête	270/320 mg l/ml	50-150 ml
CT du corps	270/320 mg l/ml	75-150 ml
Voie intrarachidienne		
Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire) ⁽³⁾	270 mg l/ml ou 320 mg l/ml	10-12 ml 10 ml
Myélographie cervicale (injection lombaire ou intrarachidienne) ⁽³⁾	270 mg l/ml ou 320 mg l/ml	10-12 ml 10 ml
Voie gastro-intestinale		
Administration orale chez l'adulte		
Transit GI	320 mg l/ml	80-200 ml
Œsophage	320 mg l/ml	10-200 ml
Estomac	320 mg l/ml	20-200 ml
Administration orale chez la population pédiatrique	270 / 320 mg l/ml	5 ml/kg 10-240ml
Voie rectale	270/320 mg l/ml	30-400 ml
Utilisation dans les cavités naturelles		
	Une adaptation individuelle de la posologie est nécessaire pour une visualisation optimale	
Arthrographie	270 mg l/ml	1-15 ml
Hystérosalpingographie (HSG)	270 mg l/ml	5-10 ml (<i>en cas d'écoulement dans le vagin, on peut dépasser la dose recommandée: une dose maximale de 40 ml a été étudiée</i>)

(1) On indique les 2 posologies, mais la dose de 270 mg l/ml est la plus recommandée.

(2) En cas d'urographie à fortes doses, on peut utiliser des doses beaucoup plus élevées.

(3) Ne pas dépasser une dose maximale de 3,2 g de iode afin de minimaliser les effets indésirables éventuels

Patients âgés: comme chez l'adulte.

Mode d'administration

Produit à utiliser par voie intraveineuse, intra-artérielle, rectale, orale, intrarachidienne et intracavitaire.

4.3 Contre-indications

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

Thyréotoxycose manifeste.

Une hypersensibilité connue aux produits de contraste iodés.

Décompensation de l'insuffisance cardiaque.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions spéciales d'emploi des produits de contraste non ioniques en général :

Hypersensibilité

Des antécédents d'**allergie**, **asthme**, ou **réactions** indésirables aux produits de contraste iodés indiquent la nécessité de précautions particulières. Une prémédication avec des corticostéroïdes ou des anti-histaminiques H₁ ou H₂ peut être envisagée dans ces cas.

Le risque de réactions graves en lien avec l'utilisation de Visipaque est considéré comme mineur.

Cependant, les produits de contraste iodés peuvent provoquer des **réactions anaphylactoïdes** ou d'autres manifestations d'**hypersensibilité**. Il faut donc prévoir à l'avance un programme d'intervention, incluant les médicaments nécessaires et l'infrastructure, afin de permettre une intervention immédiate, en cas de manifestation d'une réaction sévère. Il est conseillé de toujours disposer d'une voie d'abord par canule ou cathéter pour un accès intraveineux rapide tout au long de la procédure d'examen aux rayons X.

La possibilité des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves, pouvant mettre la vie en danger et fatales doit toujours être considérée. La majorité des effets indésirables graves apparaît durant les 30 premières minutes. Les réactions d'hypersensibilité retardées (1 heure ou plus après administration) peuvent survenir.

Les patients doivent être gardés en observation pendant au moins 30 minutes après l'administration de Visipaque.

Les patients traités par bêtabloquants peuvent présenter des symptômes atypiques d'hypersensibilité que peuvent être interprétés de manière erronée comme une réaction vagale.

Coagulopathie

Les produits de contraste non ioniques ont moins d'effet sur la coagulation in vitro, comparativement aux produits de contraste ioniques.

La coagulation a été signalée lorsque le sang reste en contact avec des seringues remplies contenant des produits de contraste, y compris les produits non-ioniques. L'utilisation de seringues en plastique au lieu de seringues en verre donne moins de coagulation, mais n'exclut pas la possibilité de coagulation in vitro.

Des complications thromboemboliques graves, rarement mortels causant un infarctus du myocarde et d'AVC ont été rapportées lors angiocardiographie à la fois un produit de contraste ionique et non ionique.

De nombreux facteurs tels que la durée de la procédure, les matériaux utilisés, le cathéter et la seringue, l'état de la maladie sous-jacente, et la médication concomitante peuvent contribuer au développement d'événements thromboemboliques. Par conséquent, lors d'une procédure de cathétérisation vasculaire, il faut être pratiquer l'angiographie de manière particulièrement attentive, notamment l'attention sur le fil de guidage et la manipulation du cathéter, l'utilisation de buses et/ou vannes à trois voies, ringage fréquente du cathéter au moyen de sérum physiologique héparinisé, et aussi surveiller que la durée de la procédure soit le plus court possible. Des moyens de réanimation d'urgence doivent être immédiatement accessibles.

Une attention particulière doit être réservée aux patients présentant une homocystéinurie (risque de thrombo-embolie).

Hydratation

Une **hydratation** adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produit de contraste iodé. Ceci s'applique particulièrement aux patients atteints de myélome multiple, diabète, dysfonction rénale, nourissons, jeunes enfants et aux personnes âgées.

Les jeunes enfants (<1 an) et surtout les nouveau-nés sont sensibles aux perturbations de l'équilibre électrolytique et les changements hémodynamiques.

Réactions cardio-circulatoires

Des précautions doivent également être prises chez les patients présentant une **pathologie cardiaque** grave et une **hypertension pulmonaire**, car ils peuvent développer des changements hémodynamiques ou des arythmies.

Rarement, des réactions et des décès d'origine cardiovasculaire, comme un arrêt cardiaque, un arrêt cardiaque et respiratoire et infarctus du myocarde sont survenus. Cela est particulièrement vrai pour l'administration intracoronaire. Chez les personnes âgées et les patients avec une maladie cardiaque sous-jacente, des réactions avec des changements ischémiques sur l'ECG et arythmie ont été observés plus fréquemment.

Affections au niveau du système nerveux central

Les patients ayant une **pathologie cérébrale** aiguë, une tumeur ou des antécédents d'**épilepsie** sont prédisposés pour les crises épileptiques et nécessitent une surveillance particulière. Les **alcooliques** et **toxicomanes** présentent un risque accru de développer des crises épileptiques et réactions neurologiques.

Pour l'administration intravasculaire, l'attention devrait être accordée aux patients présentant un infarctus cérébral aigu ou une hémorragie cérébrale aiguë, une barrière hémato-encéphalique altérée, un œdème cérébral et une démyélinisation aiguë.

Réactions rénales

Une dysfonction rénale préexistante représente un risque majeur de néphropathie induite par les produits de contraste. Le diabète sucré et le volume de produit de contraste administré sont des facteurs contributifs à l'apparition d'une dysfonction rénale. Les causes additionnelles sont la déshydratation, une artériosclérose avancée, une mauvaise perfusion rénale, et la présence d'autres facteurs pouvant être néphrotoxiques, comme certains médicaments ou une intervention chirurgicale majeure.

Pour éviter une insuffisance rénale après l'administration d'un produit de contraste, des précautions particulières doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante et le diabète sucré car ces patients sont à risque accru. Les patients atteints de paraprotéïnémies (myélomatose et macroglobulinémie de Waldenström) sont également à risque.

Les mesures préventives incluent :

- Identifier les patients à haut risque
- Assurer une hydratation adéquate. Si nécessaire initier une perfusion intraveineuse avant la procédure et en la maintenant jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé par les reins.
- Protéger les reins de menaces additionnelles sous la forme de médicaments néphrotoxiques, agents cholécystographiques oraux, clamp artériel, angioplastie artérielle rénale, ou interventions chirurgicales majeures, jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé.
- Réduire la dose au minimum nécessaire.
- Reporter un deuxième examen impliquant des produits de contraste jusqu'à ce que la fonction rénale soit revenue à son niveau d'avant l'examen.

Les agents de contraste iodés peuvent être utilisés chez les patients sous **hémodialyse** car ces produits sont éliminés par la dialyse

Patients diabétiques sous metformine

Pour éviter une acidose lactique, le niveau de créatinine sérique doit être mesuré chez les patients diabétiques traités par **metformine** avant

l'administration intravasculaire de produit de contraste iodé.

Créatinine sérique / fonction rénale normale : L'administration de metformine doit être arrêtée au moment de l'administration de produit de contraste et ne doit pas être reprise pendant 48 heures ou jusqu'à ce que la créatinine sérique soit normale.

Créatinine sérique / fonction rénale anormale : L'administration de metformine doit être arrêtée et l'examen impliquant le produit de contraste doit être décalé de 48 heures. La metformine ne doit être redémarrée uniquement si la fonction rénale / créatinine sérique est inchangée.

Dans les cas d'urgence où la fonction rénale est anormale ou inconnue, le praticien doit évaluer le risque / bénéfice de l'examen impliquant un produit de contraste, et des précautions doivent être ajoutées : La metformine doit être arrêtée, le patient hydraté, la fonction rénale suivie et les symptômes d'acidose lactique doivent être recherchés chez le patient.

Insuffisances rénale et hépatique

Il faut accorder une attention particulière aux patients atteints d'insuffisance rénale ainsi qu'une insuffisance hépatique sévère, car la clairance du produit de contraste peut être ralentie.

Myasthenia gravis

L'administration de produits de contraste iodés peut aggraver les symptômes de **myasthenia gravis**.

Phéochromocytome

Chez les patients présentant un **phéochromocytome** subissant des procédures interventionnelles, des alpha-bloquants peuvent être administrés en prophylaxie pour éviter une crise hypertensive.

Perturbations de la fonction thyroïdienne

Les patients à risque de thyrotoxicose doivent être évalués attentivement avant toute utilisation de produit de contraste iodé. Une attention spéciale doit être réservée aux patients avec une **hyperthyroïdie**. Les patients avec un goitre multinodulaire peuvent être à risque de développer une hyperthyroïdie suite à l'injection de produits de contraste iodés.

Population pédiatrique

La possibilité d'induire une hypothyroïdie temporaire chez le nouveau-né prématuré recevant un produit de contraste doit être présente à l'esprit du praticien.

La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez les nouveau-nés pendant la première semaine de leur vie lorsque leur mère a reçu des produits de contraste iodés pendant la grossesse. Un contrôle répété de la fonction thyroïdienne est recommandé de la deuxième à la sixième semaine de leur vie, en particulier chez les nouveau-nés présentant un poids corporel réduit ou chez le nouveau-né prématuré. Voir aussi le chapitre 4.6.

Extravasation

En **cas d'extravasation**, il est attendu que Visipaque, en raison de son isotonicité, provoque moins de douleur locale et d'œdème extravasculaire que les produits de contraste hyperosmolaires. La surélévation et le refroidissement du site d'injection par de la glace est recommandé en routine ; un acte chirurgical peut être nécessaire en cas de syndrome de compartiment.

Drépanocytose

Chez les patients atteints de drépanocytose, les produits de contraste iodés pourraient augmenter la formation de cellules falciformes. Chez ces patients, on n'a observé que quelques cas d'hémolyse et d'infarctus, consécutifs à l'utilisation de produits de contraste iodés.

Période d'observation

Après administration de produit de contraste, le patient doit être gardé en observation pendant au moins 30 minutes, la majorité des effets indésirables graves apparaissant dans cet intervalle. Cependant, l'expérience montre que les réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître jusqu'à plusieurs heures ou jours après l'injection.

Utilisation par voie intrarachidienne

Après une myélographie, le patient doit être mis en position de repos avec la tête et le thorax surélevés de 20° pendant une heure. Il peut ensuite se déplacer prudemment mais doit éviter de se pencher.

La tête et le thorax doivent rester surélevés pendant les 6 premières heures si le patient reste alité. Les patients susceptibles d'avoir un bas seuil épileptogène doivent être gardés en observation durant cette période. Les patients ambulatoires ne doivent pas être laissés seuls pendant les premières 24 heures.

Hystérosalpingographie

L'hystérosalpingographie ne doit pas être pratiquée durant la grossesse ou en présence d'une inflammation pelvienne aigüe.

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

Tous les produits de contraste iodés peuvent interférer avec les tests de la fonction thyroïdienne, ainsi la capacité de fixation de l'iode de la thyroïde peut être réduite pendant plusieurs semaines.

De fortes concentrations sériques et urinaires de produit de contraste peuvent influencer les résultats des dosages de la bilirubine, des protéines ou des substances inorganiques (par ex. fer, cuivre, calcium et phosphates), effectués en laboratoire. Le jour de l'examen, il est préférable de ne pas effectuer le dosage de ces substances.

L'utilisation d'un produit de contraste peut induire une altération passagère de la fonction rénale et peut déclencher la survenue d'une acidose lactique chez les patients diabétiques traités par la metformine (voir chapitre 4.4).

Les patients ayant reçu un traitement par interleukine-2 dans les 2 semaines précédentes présentent un risque accru de réactions tardives (symptômes de type grippal ou réactions cutanées).

Il a été mis en évidence que l'utilisation de bêtabloquants est un facteur de risque de réactions anaphylactiques aux produits de contraste pour rayons X (une hypotension sévère a été rapportée avec les produits de contraste pour rayons X pendant le traitement par bêtabloquants).

Chez les patients atteints de drépanocytose, les produits de contraste iodés pourraient augmenter la formation de cellules falciformes. Chez ces patients, on n'a observé que quelques cas d'hémolyse et d'infarctissement, consécutifs à l'utilisation de produits de contraste iodés.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité de Visipaque pendant la grossesse humaine n'a pas été démontrée. Les études réalisées chez l'animal n'ont indiqué aucun effet néfaste direct ou indirect, tant sur le plan de la reproduction que sur le plan du développement embryonnaire ou fœtal, de la grossesse ou du développement péri- et post-natal.

De ce fait, quand cela est possible, l'exposition aux radiations doit être évitée durant la grossesse, et la balance entre les bénéfices et les risques de chaque examen aux rayons X pendant la grossesse avec ou sans l'utilisation de produit de contraste, doit être soigneusement évaluée. Pendant la grossesse, le produit ne doit pas être utilisé sauf si les avantages contrebalancent de manière évidente les risques encourus, et que cela est jugé essentiel par le praticien.

La fonction thyroïdienne doit être contrôlée chez les nouveau-nés pendant la première semaine de leur vie lorsque leur mère a reçu des produits de contraste iodés pendant la grossesse. Un contrôle répété de la fonction thyroïdienne est recommandé de la deuxième à la sixième semaine de leur vie, en particulier chez les nouveau-nés présentant un poids corporel réduit ou chez le nouveau-né prématuré.

Allaitement

Les produits de contraste sont faiblement excrétés dans le lait maternel et des quantités minimales sont absorbées par l'intestin. L'allaitement peut continuer normalement en cas d'administration de produits de contraste iodés à la mère.

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

Aucune étude n'a été effectuée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il est déconseillé de conduire une voiture ou d'utiliser des machines pendant les 24 heures suivant une administration intrathécale.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés ici en dessous sont associés à la radiographie, ce qui peut impliquer l'usage de Visipaque.

Les effets indésirables associés à Visipaque sont mineurs, transitoires et de faible intensité. Des réactions graves ainsi que les décès ne sont observés que rarement, il peut s'agir d'insuffisance rénale aiguë sur chronique, insuffisance rénale aiguë, choc anaphylactique ou anaphylactoïde, réaction d'hypersensibilité suivie par des réactions cardiaques (Kounis' syndrome), cardiaque arrêt ou arrêt cardiorespiratoire et 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 apparaître sous forme de symptômes au niveau de la peau et des voies respiratoires, comme dyspnée, éruption cutanée, érythème, urticaire, prurit, réactions cutanées sévères, œdème de Quincke, hypotension, fièvres, œdème du larynx, bronchospasme et œdème pulmonaire. Chez les patients atteints d'une affection auto-immunitaire, des cas de vasculite et des réactions similaires à celles du syndrome de Stevens Johnson ont été rapportées.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître immédiatement jusqu'à plusieurs heures ou jours après l'injection d'un produit de contraste iodé.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître indépendamment de la dose ou de la voie d'administration et des symptômes d'une légère intensité peuvent être les premiers signes d'une réaction anaphylactoïde sévère ou d'un choc.

L'administration du produit de contraste devra être arrêtée immédiatement et en cas de nécessité une thérapie adaptée devra être instaurée par l'accès vasculaire.

Les patients traités par bêtabloquants peuvent présenter des symptômes atypiques d'hypersensibilité que peuvent être interprétés de manière erronée comme une réaction vagale.

Une légère augmentation transitoire de la créatinine sérique est fréquente après l'administration de produits de contraste iodés, mais est dans la plupart des cas sans signification clinique.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences énumérées sont déduites des études cliniques internes et publiées chez plus de 48 000 patients.

Voie intravasculaire

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée: thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: réactions d'hypersensibilité

Fréquence indéterminée: réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde

Affections psychiatriques

Très rare : agitation, anxiété

Fréquence indéterminée: état de confusion

Affections du système nerveux

Peu fréquent: céphalées

Rare: vertiges

Très rare: accident cérébrovasculaire, troubles sensorielles, y compris une modification du goût et une paresthésie, syncope

Fréquence indéterminée: coma, troubles motoriques, perturbation de la conscience, convulsions, encéphalopathie transitoire induite par les agents de contraste (incluant amnésie et hallucinations), tremblements

Affections oculaires

Très rare: cécité corticale transitoire, déficience visuelle

Affections cardiaques

Rare: arythmies (y compris une bradycardie et une tachycardie)

Fréquence indéterminée: insuffisance cardiaque, arrêt cardiaque et respiratoire, infarctus du myocarde, troubles de la conduction, l'hypokinésie ventriculaire, une thrombose coronaire, angine de poitrine, des spasmes des artères coronaires

Affections vasculaires

Peu fréquent : rougeurs

Rare: hypotension

Très rare: hypertension, ischémie

Fréquence indéterminée: spasmes artérielles, thrombose, thrombophlébite, shock

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare: toux

Très rare: dyspnée

Fréquence indéterminée: œdème pulmonaire, arrêt respiratoire, insuffisance respiratoire

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: nausées, vomissements

Très rare: douleur abdominale, gêne au niveau du ventre

Fréquence indéterminée : pancréatite aiguë, pancréatite aggravée, hypertrophie de la glande salivaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: éruption cutanée, prurit, urticaire

Très rare: œdème de Quincke, érythème

Fréquence indéterminée : dermatite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, nécrolyse toxique épidermale, exanthématique aiguë généralisée et pustulose, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques, éruption médicamenteuse, la dermatite allergique, exfoliation de la peau

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : douleurs dorsales, spasmes musculaires

Fréquence indéterminée: arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare: diminution de la fonction rénale y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: sensation de chaleur, douleur thoracique

Rare: douleur, gêne, frissons, fièvre, réaction à l'endroit d'injection y compris une extravasation

Très rare: sensation de froideur, asthénie (par ex malaise, fatigue)

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée: iodisme

Voie intrarachidienne

Après utilisation intrarachidienne, les effets indésirables peuvent être retardés et survenir dans quelques heures jusqu'à quelques jours suivant l'administration. La fréquence des effets indésirables est comparable à celle observée suite à une ponction lombaire.

Lors de l'utilisation d'autres produits de contraste iodés non ioniques, on a observé une irritation méningée, s'accompagnant de photophobie et de méningisme et une méningite chimique. Il faut considérer aussi la survenue possible d'une méningite infectieuse.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité y compris des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques

Affections du système nerveux

Peu fréquent: céphalées (pouvant être fortes et de longue durée)

Fréquence indéterminée: vertiges, encéphalopathie transitoire induite par les agents de contraste (incluant amnésie, hallucinations et confusion)

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: vomissements

Fréquence indéterminée: nausées

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée: spasmes musculaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée: frissons, douleur à l'endroit d'injection.

Hysterosalpingografie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité

Affections du système nerveux

Fréquent: céphalées

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: douleur abdominale

Fréquent: nausées

Fréquence indéterminée: vomissements

Affections des organes de reproduction et du sein

Très fréquent: hémorragie vaginale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: fièvre

Fréquence indéterminée: frissons, douleur à l'endroit d'injection.

Arthrographie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité y compris des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: douleur à l'endroit d'injection.

Fréquence indéterminée: frissons

Explorations gastro-intestinales

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité y compris des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques

Affections gastro-intestinales

Fréquent: diarrhée, douleur abdominale, nausées

Peu fréquent: vomissements

Troubles généraux 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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Grand-Duché de Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi-L-2120 Luxembourg, Website:<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Le surdosage est peu probable chez les patients ayant une fonction rénale normale.

La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale des hautes doses de produits de contraste ($t_{1/2} \sim 2$ heures). En cas de surdosage accidentel, les pertes d'eau et d'électrolytes doivent être compensées par perfusion. La fonction rénale doit être suivie pendant au moins les 3 jours suivants.

Si besoin, une hémodialyse peut être pratiquée pour éliminer l'iodixanol présent dans le corps. Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement du surdosage est symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Après l'injection, l'iode organique lié absorbe les rayons dans le sang et les tissus.

Chez des volontaires sains ayant reçu une injection intraveineuse d'iodixanol, les paramètres les plus étudiés (hémodynamiques, cliniques, chimiques et de coagulation) ne présentaient aucune anomalie significative, par rapport aux valeurs observées avant l'injection. On a observé de rares anomalies, mais elles étaient moins importantes et n'avaient aucune signification clinique.

Visipaque n'exerce que de faibles effets sur la fonction rénale des patients. La libération d'enzymes par les cellules tubulaires proximales (phosphatase alcaline, N-acétyl- β -glucosaminidase) est moins importante qu'en cas d'injection de produits de contraste monomères non ioniques; cette même tendance s'observe par rapport aux produits de contraste dimères ioniques. Au niveau glomérulaire, Visipaque est également bien toléré.

Par rapport aux autres produits de contraste, le temps moyen de passage à travers le parenchyme rénal est beaucoup plus long pour l'iodixanol. Un renforcement de la tomographie computerisée apparaît ainsi pendant les 56 heures suivant l'examen. Ceci n'exerce aucun effet sur la fonction rénale.

On a constaté que par rapport aux autres produits de contraste, Visipaque exerçait moins d'effets sur la circulation sanguine fémorale et sur les paramètres cardiovasculaires, tels que: pression télédiastolique du ventricule gauche (PTDVG), pression systolique du ventricule gauche (PSVG), rythme cardiaque et intervalle QT.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'iodixanol se distribue rapidement dans l'organisme; son temps de demi-vie de distribution s'élève à environ 21 minutes.

Le volume apparent de distribution est l'équivalent du liquide extracellulaire (0,26 l/kg de poids corporel), ce qui signifie que l'iodixanol ne se distribue que dans le volume extracellulaire.

On ne détecte aucun métabolite. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est inférieur à 2 %.

Le temps de demi-vie d'élimination s'élève à environ 2 heures. L'iodixanol s'élimine principalement par voie rénale, par filtration glomérulaire.

Chez des volontaires sains, dans les 4 heures suivant l'injection intraveineuse, on a retrouvé environ 80 % de la dose administrée dans les urines, sous forme inchangée (97 % dans les 24 heures). Seulement 1,2 % de la dose injectée s'éliminent dans les selles, endéans les 72 heures.

Les concentrations urinaires maximales sont atteintes environ 1 heure après l'injection.

Aux posologies recommandées, il n'existe aucune donnée cinétique dépendante de la dose.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sans objet

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, édétate de sodium et de calcium, acide chlorhydrique et 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. Il faut toujours utiliser une autre seringue.

6.3 Durée de conservation

3 ans.
Après utilisation, jetez la solution restante.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.
A une température de 37 °C, le produit peut se conserver pendant un seul mois.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable prêt à l'emploi.
Flacons en polypropylène de 50, 100, 150, 200 et 500 ml.
1,6 ou 10 flacons dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme tout produit s'administrant par voie parentérale, il faut inspecter Visipaque de manière visuelle, avant chaque utilisation : on ne peut observer aucune particule, aucune coloration ni aucune modification de l'emballage.

Il faut aspirer le produit dans la seringue juste avant l'injection.

Les flacons sont destinés à un usage unique ; il faut éliminer tout produit non utilisé.

Avant de l'administrer, on peut réchauffer Visipaque à la température corporelle.

Instructions complémentaires concernant l'auto-injecteur / la pompe

On ne peut utiliser le flacon de 500 ml qu'avec les auto-injecteurs/pompes adaptés à ce volume. On ne peut percer le flacon qu'une seule fois. Après chaque patient, il faut remplacer le raccord allant de l'auto-injecteur / de la pompe au patient. A la fin de la journée, il faut éliminer tout produit de contraste non utilisé et tout raccord. Lorsqu'ils s'avèrent adéquats, on peut utiliser des flacons plus petits. Il faut également suivre les instructions fournies par le fabricant de l'auto-injecteur/de la pompe.

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

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

270 mg l/ml

50 ml: BE181772
100 ml: BE181781
150 ml: BE277042
500 ml: BE277051

320 mg l/ml

50 ml: BE181797
100 ml: BE181815
150 ml: BE277067
200 ml: BE181806
500 ml: BE277076

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

25/3/1997

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2015

11. MODE DE DELIVRANCE

Sur prescription médicale.