ANSM - Mis à jour le : 07/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VISIPAQUE 270 mg d'I/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Iodixanol..... 550,00 mg
Quantité correspondant à iode..... 270,00 mg

Pour 1 mL de solution.

Osmolalité à 37°C : 290 mOsm/Kg H_2O
Viscosité à 20°C : 11,3 mPa.s, à 37°C: 5,8 m Pa.s
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

- angiographie cardiaque,
- artériographie périphérique, cérébrale ou abdominale,
- urographie,
- phlébographie,
- tomodensitométrie,
- myélographie lombaire, thoracique et cervicale,
- arthrographie,
- hystérosalpingographie,
- examen du tractus gastro-intestinal.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose peut varier selon le type d'examen et la technique utilisée et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du patient.

Le produit peut être utilisé en administration intra-artérielle, intraveineuse, intrathécale et intracavitaire ou par voie orale ou rectale. La posologie moyenne recommandée est :

Indication/examen	Volume
Administration intra-artérielle	
Artériographie	
• cérébrale sélective	5-10 mL par inj.
• aortographie	40-60 mL par inj.
• périphérique	30-60 mL par inj.
• viscérale sélective (i.a. numérisée)	10-40 mL par inj.
Indication/examen	**Volume**
Enfant :	Dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (la dose maximale recommandée est de 10 mL/kg)
Administration intraveineuse	
Urographie	
Adulte :	40/80 mL(1)
Enfant : 7 kg	2-4 mL/Kg
> 7 kg	2-3 mL/Kg Dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (max. 50 mL)
Phlébographie	50-150 mL / jambe
Tomodensitométrie	
Adulte :	
• Tomodensitométrie cérébrale	50-150 mL

• Tomodensitométrie corps entier	75-150 mL
Enfant :	
• Tomodensitométrie cérébrale et corps entier	2-3 mL/Kg jusqu'à 50 mL (dans de rares cas jusqu'à 150 mL)
Administration intrathécale	
Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire)	10-12 mL (2)
Myélographie cervicale (injection lombaire ou cervicale)	10-12 mL (2)
Administration intracavitaire	
Arthrographie	1-15 mL
Hystérosalpingographie	5-10 mL La dose recommandée peut être dépassée en cas par ex. de reflux dans la cavité utérine (une dose allant jusqu'à 40 mL a été étudiée)
Examen du tractus gastro-intestinal	
Administration par voie orale	
Enfant	5 mL/kg p.c. 10-240 mL ont été étudiés
Administration rectale	
Enfant	30-400 mL ont été étudiés

(1) Des posologies supérieures peuvent être utilisées pour l'urographie à dose élevée.

(2) Une dose totale de 3,2 g d'iode ne doit pas être dépassée, afin de minimiser l'apparition d'éventuels effets indésirables.

Mode d’administration

VISIPAQUE est conçu pour une utilisation monodose ou multidose pour un usage multipatients uniquement selon les présentations.

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 agrée pour des utilisations multiples.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

Après avoir nettoyé le bouchon avec un tampon imbibé de solution sporicide puis un tampon imbibé d’alcool, perforer le bouchon avec l’aiguille.

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

Les tubulures de connexion et tous les éléments jetables du système d'injection doivent être jetés dès que le flacon de perfusion est vide, ou 24 heures après la première ouverture du récipient.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

24 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon ainsi que les tubulures de raccordement et tous les éléments jetables du système d'injection doivent être éliminés.

4.3. Contre-indications

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

- Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection du produit de contraste iodé (Visipaque),

- Insuffisance cardiaque décompensée en injection systémique (ne concerne que les produits ioniques de haute osmolalité),

- Thyréotoxicose manifeste,

- Hystérosalpingographie en cas de grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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 :

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

    - 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.

    - 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 spéciales

Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles.

Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires.

- action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires.

- allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste Visipaque (anaphylaxie).

- réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées).

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

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

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

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

4.4.1.2. Précautions d'Emploi

4.4.1.2.1. Intolérance au PCI

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 PCI).

Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel.

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

- une surveillance médicale,

- le maintien d'une voie d'abord veineuse.

Après l'examen :

- Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai.

- Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (voir rubrique 4.8).

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 préexistante. Les mesures préventives sont les mêmes que pour les autres produits de contraste iodés même si une étude a estimé, chez des diabétiques avec insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 mL/min), que le risque de développer une néphropathie induite après injection intra artérielle est moindre avec l'iodixanol (voir rubrique 5.1). Ces mesures sont :

- identifier les patients à risque: patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux, artériosclérose avancée.

- hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant.

- éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques.

- réduire la dose de produit de contraste iodé autant que possible.

- respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale.

- prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie.

Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces deniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée.

4.4.1.2.3. Insuffisance hépatique

Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste.

4.4.1.2.4. Asthme

L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un PCI.

Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme.

4.4.1.2.5. Dysthyroïdie

Les patients présentant une hyperthyroïdie manifeste mais non encore diagnostiquée, les patients présentant une hyperthyroïdie latente (par exemple, un 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. Une surveillance de la fonction thyroïdienne avant l'administration du produit de contraste et/ou un traitement thyréostatique préventif peut être envisagés chez les patients présentant une suspicion d'hyperthyroïdie. Les patients à risque doivent être surveillés pour le développement d'une thyrotoxicose dans les semaines suivant l'injection.

Des tests de la fonction thyroïdienne indiquant une hypothyroïdie ou une suppression de la fonction thyroïdienne transitoire ont été rapportés après l'administration de produits de contraste iodés à des patients adultes et pédiatriques, y compris des nourrissons. Certains patients ont été traités pour une hypothyroïdie.

Population pédiatrique

Une attention particulière doit être portée aux patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans, car une thyroïde insuffisamment active au début de la vie peut être préjudiciable au développement moteur, auditif et cognitif et peut nécessiter un traitement de substitution transitoire de la 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 sujets et la dose du produit de contraste iodé et est plus fréquemment observée chez les nouveau-nés et les prématurés. Les nouveau-nés peuvent également être exposés par la mère pendant la grossesse. La fonction thyroïdienne doit être évaluée chez tous les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans suivant l'exposition à un produit de contraste iodé. Si une hypothyroïdie est détectée, le recours éventuel à un traitement doit être considéré et la fonction thyroïdienne doit être surveillée de manière appropriée.

4.4.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères

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

4.4.1.2.7. Troubles du système nerveux central

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

- en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice).

- en cas d'utilisation par voie intra artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances.

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 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.

4.4.1.2.8. Phéochromocytome

Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen.

4.4.1.2.9. Myasthénie

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

4.4.1.2.10. Evènements thrombo-emboliques

Des évènements thrombo-emboliques graves, rarement fatals, facteurs d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux ont été rapportés durant des procédures angiocardiographiques avec des PCI ioniques et non ioniques.

4.4.1.2.11. Extravasation

Conséquences d'une extravasation, des douleurs au point d'injection et des gonflements peuvent survenir. Ces réactions sont en général transitoires et résolutives sans séquelles. Cependant, des accidents plus graves ont été observés : inflammation, nécrose cutanée, syndrome des loges. Un avis spécialisé est souhaitable surtout en cas d'extravasation de grand volume.

4.4.1.2.12. Majoration des effets secondaires

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

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

4.4.1.2.13. Interactions médicamenteuses

Metformine : la prévention du risque d'acidose lactique chez les patients diabétiques traités par metformine chez qui un examen radiologique avec injection de produit de contraste iodé est prévu se base sur l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) :

- Les patients dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 60mL/min/1,73m² (insuffisance rénale chronique de stades 1 et 2) peuvent continuer la metformine normalement.

- Patients dont le DFG estimé est compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m² (insuffisance rénale chronique de stade 3) :

  - Les patients recevant un produit de contraste par voie intraveineuse avec un DFG estimé supérieur ou égal à 45 mL/min/1,73m² peuvent continuer la metformine normalement.

  - Chez les patients recevant un produit de contraste par voie intra-artérielle et chez ceux recevant un produit de contraste par voie intraveineuse avec un DFG estimé compris entre 30 et 44 mL/min/1,73m², l'administration de metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration du produit de contraste et ne doit reprendre que 48 heures après l'administration du produit de contraste si la fonction rénale n'est pas détériorée. L'hydratation du patient avant et après l'injection est indispensable.

- Chez les patients dont le DFG estimé est inférieur à 30 mL/min/1,73m² (insuffisance rénale chronique de stades 4 et 5) ou avec une pathologie intercurrente causant une dégradation de la fonction hépatique ou une hypoxie, la metformine est contre-indiquée et les produits de contraste doivent être évités.

- En urgence, chez les patients dont la fonction rénale est soit dégradée soit inconnue, le médecin doit évaluer les bénéfices et les risques d'un examen avec produit de contraste. La metformine doit être arrêtée dès l'administration du produit de contraste. Après l'examen, les signes d'acidose lactique doivent être recherchés. La metformine peut être reprise 48 heures après l'administration du produit de contraste si la créatinine sérique ou le DFG estimé sont inchangés par rapport à leur niveau pré-examen.

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 :

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

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

4.4.2.2. Spécialités injectables par voie intrathécale

Précautions d'emploi :

L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorénale.

Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Apres l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.

Les effets indésirables observés lors d'une administration intrathécale peuvent être retardés et survenir plusieurs heures ou jours après la procédure. Leur fréquence est similaire à ceux d'une ponction lombaire simple. Céphalées, nausées, vomissements ou vertiges peuvent être largement attribués à la diminution de la pression dans l'espace sous-arachnoïdien résultant de la fuite de liquide céphalorachidien au point de ponction. Un retrait excessif de liquide céphalorachidien doit être évité afin de minimiser la diminution de pression.

4.4.2.3. Spécialités administrables per os ou par voie intra rectale

Contre-indications :

En cas de suspicion de fistule œso-bronchique ou de risque de fausse route, les produits de contraste monomères ioniques hyper-osmolaires sont contre indiqués en raison du risque de survenue d'un œdème intra-alvéolaire.

Mises en garde spéciales :

Si la muqueuse digestive est normale, la diffusion systémique du produit de contraste iodé est en principe trop faible pour provoquer des effets systémiques dose dépendants. Il n'en est pas de même si la paroi digestive est lésée, et en cas de perforation, le risque d'effets indésirables est alors le même que celui d'une administration par voie générale.

Une faible diffusion systémique n'exclut pas la possibilité de survenue de réaction allergique. Ces réactions sont imprévisibles, mais plus fréquentes chez les patients qui ont présenté une sensibilité particulière lors d'un examen antérieur à l'aide d'un produit iodé.

Les explorations thyroïdiennes étant perturbées par les produits iodés, il convient de les réaliser avant l'exploration radiologique.

Précautions d'emploi :

L'apparition d'une diarrhée peut entraîner une déshydratation, notamment chez l'enfant et surtout le nourrisson. Il convient de veiller à la rééquilibration hydro électrolytique chez le sujet déshydraté.

4.4.2.4. 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. Médicaments

+ Metformine

Chez le diabétique (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi).

+ Radiopharmaceutiques

(voir rubrique 4.4)

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 secrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé.

+ Béta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.

Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels : le médecin doit en être informé avant l'injection de PCI et disposer des moyens de réanimation.

+ Diurétiques

En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydroélectrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë.

+ Interleukine 2

Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale.

+ Autres médicaments

Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste.

4.5.2. Autres formes d'interactions

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Embryotoxicité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce

humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Fœtotoxicité

La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée.

Chez les nouveau-nés qui ont été exposés à des produits de contraste iodés in utero, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne (voir section 4.4).

Mutagénicité 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.

Grossesse

En effet, l'administration d'un agent de contraste contenant de l'iode doit également tenir compte de la sensibilité de la thyroïde fœtale à l'iode, car une administration d'un agent de contraste iodé à la mère peut induire un dysfonctionnement de la thyroïde fœtale à partir de 14 semaines d'aménorrhée.

Allaitement

Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement. Comme de faibles quantités d'agents de contraste iodés sont sécrétées dans le lait maternel, il peut y avoir des hypersensibilités chez le nourrisson.

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été conduite. Cependant, il n'est pas recommandé de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines durant les premières 24 heures suivant un examen intrathécal.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés à l'utilisation de VISIPAQUE sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le VISIPAQUE sont : hypersensibilité, éruption cutanée, urticaire, prurit, nausée et vomissement.

Des effets indésirables graves, parfois d'issue fatale ont cependant été rapportés avec VISIPAQUE notamment des cas d'insuffisance rénale aiguë, de choc anaphylactique ou anaphylactoïde, de réaction d'hypersensibilité, d'infarctus du myocarde ou de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à

1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à 1/100), rare (≥ 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les fréquences sont basées sur les données issues des essais cliniques et sur les études publiées, comprenant plus de 57 705 patients.

Système Organe Classe	Fréquence : effet indésirable
Affection du système immunitaire	Peu fréquent : Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique, choc anaphylactoïde, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée : Hyperthyroïdie, hypothyroïdie transitoire
Affections psychiatriques	Très rare : Anxiété, agitation.
	Fréquence indéterminée : Etat confusionnel.
Affections du système nerveux	**Administration systémique :**
	Peu fréquent : Céphalées.
	Rare : Malaise vagal, étourdissement, dysgueusie, parosmie. paresthésie.
	Très rare : Amnésie transitoire, syncope, tremblement, hypoesthésie, accident vasculaire cérébral, sensation vertigineuse.
	Fréquence indéterminée : Coma, troubles de la conscience, Encéphalopathie transitoire induite par les produits de contraste.
	Administration intrathécale :
	Peu fréquent : Céphalées, syndrome méningé, douleur radiculaire.
	Fréquence indéterminée : Encéphalopathie transitoire induite par les produits de contraste.
Affections oculaires	Très rare : Cécité corticale, altération transitoire de la vue, diplopie, vision trouble, œdème palpébral.
Affections cardiaques	Rare : Troubles du rythme (incluant bradycardie, tachycardie), angor, infarctus du myocarde.
	Très rare : Tachycardie, arrêt cardiaque, palpitations.
	Fréquence indéterminée : Arrêt cardio-respiratoire, artériospasme coronaire.
Affections vasculaires	Peu fréquent : Bouffée congestive.
	Rare : Hypotension, collapsus circulatoire.
	Très rare : Hypertension.
	Fréquence indéterminée : Spasme artériel, choc.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : Eternuements, toux.
	Très rare : Œdème laryngé, dyspnée, œdème pharyngé, œdème pulmonaire, irritation de la gorge.
	Fréquence indéterminée : Œdème pulmonaire non cardiogénique, sensation de gorge serrée, bronchospasme, arrêt respiratoire.

Affections gastrointestinales	**Administration systémique :**
	Peu fréquent : Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides, hypersalivation, troubles transitoires du goût.
	Fréquence indéterminée : Pancréatite aiguë, pancréatite aggravée, hyperplasie des glandes salivaires.
	Administration intra-cavitaire :
	Très fréquent : Douleur abdominale (après hystérosalpingographie).
	Peu fréquent : Douleurs abdominales et diarrhée (après administration par voie orificielle digestive haute ou basse), augmentation de l'amylasémie, pancréatite aiguë (après une CPRE).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : Eruption cutanée, prurit, urticaire.
	Rare : Erythème.
	Très rare : Angiocœdème, hyperhidrose.
	Fréquence indéterminée : Erythème pigmenté fixe médicamenteux, eczéma, exanthème maculo-papuleux, dermatite bulleuse, dermatite exfoliante, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), exanthème pustuleux aigu généralisé (AGEP), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).
Affections musculosquelettiques et systémiques	Très rare : Dorsalgie, spasmes musculaires.
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent : Insuffisance rénale aiguë ou néphropathie induite par les produits de contraste.
	Fréquence indéterminée : Augmentation transitoire de la créatinine sanguine.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : Douleur thoracique, sensation de chaleur.
	Rare : Frissons, fièvre, réaction au site d'administration (douleur, œdème, inflammation d'extravasation)
	Très rare : Etat asthénique (malaise, fatigue).

Description d'une sélection d'effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques, mettant en jeu le pronostic vital et parfois d'issue fatale ont été rapportés avec VISIPAQUE. Les réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter sous la forme de symptômes respiratoires ou cutanés tels que dyspnée, éruption cutanée, érythème, urticaire, prurit, réactions cutanées sévères, œdème angioneurotique, hypotension, fièvre, œdème laryngé, œdème facial, bronchospasme, œdème pulmonaire.

Ces réactions peuvent apparaître soit immédiatement après l'injection, ou jusqu'à quelques jours après celle-ci. Les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment de la dose ou du mode d'administration et des symptômes d'intensité modérée peuvent représenter les

premiers signes d’une réaction ou choc anaphylactoïde grave (voir rubrique 4.4).

Néphropathie induite par les produits de contraste

Des cas d’insuffisance rénale aiguë, dont certains d’issue fatale ont été rapportés après administration de VISIPAQUE (voir rubrique 4.4).

Effets indésirables thromboemboliques

Des complications thromboemboliques ont été rapportées en lien avec des angiographies rehaussées par produit de contraste des artères coronaires, cérébrales, rénales et périphériques. Le produit de contraste peut avoir contribué à ces complications.

Effets indésirables cardiaques

Des complications cardiaques telles que des infarctus du myocarde ont été rapportées pendant ou après des angiographies coronaires rehaussées par produit de contraste. Ces complications peuvent être favorisées par la pathologie sous-jacente ou la procédure. Les patients âgés ou atteints de maladie coronaire sévère, angor instable et dysfonction ventriculaire gauche ont un risque majoré. Des cas de syndrome coronaire aigu lors d’une réaction anaphylactique ou d’hypersensibilité (syndrome de Kounis) ont également été rapportés

Effets indésirables neurologiques

Des cas d’encéphalopathie transitoire ont été rapportés avec VISIPAQUE lors d’examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral ou lorsque le VISIPAQUE est administré par voie intrathécale. Des symptômes sensoriels, moteurs ou un dysfonctionnement neurologique global ont été observés : agitation, état confusionnel, désorientation, hallucinations, amnésie, troubles du langage (dysphasie, dysarthrie), troubles visuels (photophobie, cécité corticale), troubles auditifs, tremblement, paresthésie, parésie, paralysie, modifications mineures de l’EEG, convulsions, somnolence, coma et d’autres symptômes neurologiques.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères, dont certains d’issue fatale ont été rapportés avec VISIPAQUE, tels qu’un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), un syndrome de Stevens-Johnson, un exanthème pustuleux aigu généralisé (AGEP), un syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

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 iodé, code ATC : V08AB09 (V= Divers)

Ce médicament est un produit de contraste radiologique hexa-iodé, non ionique dimère, soluble dans l'eau.

Ce médicament a une osmolalité égale à celle du sang total. Il est isotonique par rapport aux liquides biologiques normaux grâce à la présence d'électrolytes.

Au cours d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, 129 patients présentant un diabète de type I ou II et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 mL/min) ont été analysés. Les résultats de cette étude comparant VISIPAQUE à un produit non ionique monomère (iohexol) ont montré que le risque de développer une néphropathie induite par le produit de contraste administré par voie artérielle est statistiquement significativement inférieur avec VISIPAQUE :

- au cours des 3 jours suivant l'injection, l'augmentation de la créatininémie a été de 11,2 µmol/l sous VISIPAQUE vs 48,2 µmol/l avec le produit non ionique de basse osmolalité (p= 0,001),

- 3% des patients ont présenté une augmentation de la créatinémie ? 44,2 µmol/l sous VISIPAQUE (vs. 26% avec le produit non ionique de basse osmolalité, p = 0,002),

- aucun des patients sous VISIPAQUE n'a présenté d'augmentation de la créatininémie ? 88,4 µmol/l (vs. 15% avec le produit non ionique de basse osmolalité).

Deux essais multicentriques prospectifs, randomisés, en double aveugle, ont inclus respectivement 815 et 1411 patients à risque élevé ou non de complications thrombotiques (angor instable, infarctus aigu, ischémie post-infarctus). Les résultats de ces études comparant VISIPAQUE à un produit ionique de basse osmolarité ne montrent pas de différence significative sur le nombre de patients ayant eu des évènements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiaque, infarctus non fatal avec ou sans onde Q, accident vasculaire cérébral, accident artériel thromboembolique, occlusion coronaire aiguë, pontage coronaire non programmé, nouveau cathétérisme ou nouvelle angioplastie en urgence).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'iodixanol se distribue rapidement dans l'organisme, avec une demi-vie de distribution moyenne d'environ 21 minutes. Le volume apparent de distribution est du même ordre que celui du liquide extracellulaire (0,26 l/kg de poids corporel), ce qui indique que l'iodixanol se distribue exclusivement dans le compartiment extracellulaire.

Aucun métabolite n'a été décelé. La fixation aux protéines est inférieure à 2%.

La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. L'iodixanol est principalement excrété par voie rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

La DL50 intraveineuse déterminée chez diverses espèces animales est bien supérieure à la dose clinique maximale. De plus, les effets observés au cours des études précliniques sur les organes cibles (poumons chez le rat et rein chez la souris) n'ont été observés qu'à des doses très supérieures à celles utilisées chez l'homme, et donc ont peu de signification en pratique clinique.

La tolérance de l'iodixanol chez les rats juvéniles mâles et femelles s'est révélée équivalente à celle des rats adultes ayant reçu des doses élevées similaires par injection intraveineuse.

Potentiel mutagène

L'iodixanol n'a montré aucun effet mutagène dans une série de tests in vitro et in vivo.

Toxicologie de la reproduction

Les études sur la reproduction chez le rat et chez le lapin n'ont montré aucune altération de la fertilité, la reproduction ou le développement fœtal et post natal avec le produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Trométamol, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, calcium édétate de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce produit ne doit pas être mélangé directement à d'autres produits ; il convient d'utiliser une seringue distincte.

6.3. Durée de conservation

3 ans

En cours d'utilisation : la stabilité physico chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 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 24 heures à 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et des rayons ionisants.

En conditionnement de verre, ce médicament peut être conservé pendant 1 mois à 37°C.

En conditionnement polypropylène de 10 et 20 mL, ce médicament peut être conservé pendant 1 semaine à 37°C.

En conditionnement polypropylène de 40, 50, 75, 100, 150, 175, 200 et 500 mL, ce médicament peut être conservé pendant 1 mois à 37°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre :

Flacon (verre type I) de 20, 50, 100 ou 200 mL, bouchon (caoutchouc halo butyle) muni d'une capsule « flip-off ».

Flacons en polypropylène :

Flacon (polypropylène) de 20 mL rempli à 10 ou 20 mL ou de 50 mL rempli à 40 ou 50 mL, bouchon luer-lock (polypropylène).

Flacon (polypropylène) de 100 mL rempli à 75 ou 100 mL ou de 200 mL rempli à 150, 175 ou 200 mL, ou de 500 mL, bouchon (caoutchouc halo butyle, polypropylène).

Flacon de 50 mL (polypropylène) avec seringue polypropylène 60 mL type "Monoject", microperfuseur de type "Mini-spike B-Braun" et cathéter I.V. court.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Comme tous les produits à usage parentéral, l'iodixanol doit être contrôlé visuellement pour vérifier l'absence de particules ou de changement de couleur et contrôler l'intégrité du conditionnement avant l'emploi.

Ce produit peut être réchauffé à la température corporelle avant l'administration. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Instructions pour l’utilisation monopatient à partir de flacons en verre et polypropylène d’une contenance inférieure ou égale à 200 mL

Ce produit doit être transféré dans la seringue juste avant l’emploi. Les flacons sont à usage unique pour un seul patient et toute quantité résiduelle doit être rejetée.

Instructions pour l’utilisation multipatients à partir de flacons en polypropylène de 200 mL et plus :

Le produit de contraste doit être administré au moyen d'un injecteur automatique agréé pour des utilisations multiples.

Le bouchon du flacon doit être percé une seule fois.

Après avoir nettoyé le bouchon avec un tampon imbibé de solution sporicide puis un tampon imbibé d’alcool, perforer le bouchon avec l’aiguille.

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

Les tubulures de connexion et tous les éléments jetables du système d'injection doivent être jetés dès que le flacon de perfusion est vide, ou 24 heures après la première ouverture du récipient.

Les instructions du fabricant du dispositif doivent être respectées.

24 heures après première ouverture, tout produit de contraste non utilisé contenu dans le flacon ainsi que les tubulures de raccordement et tous les éléments jetables du système d’injection doivent être éliminés.

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

GE HEALTHCARE SAS

283 RUE DE LA MINIERE

78530 BUC

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

- 34009 338 463 3 6 : 20 mL en flacon (verre). Boîte de 1.

- 34009 558 915 0 5 : 20 mL en flacon (verre). Boîte de 10.
- 34009 338 465 6 5 : 50 mL en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 558 916 7 3 : 50 mL en flacon (verre). Boîte de 10.
- 34009 338 466 2 6 : 100 mL en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 558 917 3 4 : 100 mL en flacon (verre). Boîte de 10.
- 34009 338 467 9 4 : 200 mL en flacon (verre). Boîte de 1.
- 34009 558 919 6 3 : 200 mL en flacon (verre). Boîte de 6.
- 34009 352 021 4 7 : 10 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 352 022 0 8 : 10 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 10.
- 34009 352 023 7 6 : 20 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 352 024 3 7 : 20 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 10.
- 34009 352 026 6 6 : 40 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 352 027 2 7 : 40 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 10.
- 34009 352 028 9 5 : 50 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 1.
- 34009 352 029 5 6 : 50 mL en flacon (polypropylène). Boîte de 10.
- 34009 382 039 9 8 : 50 mL en flacon (polypropylène) + seringue + microperfuseur + cathéter ; boîte de 1.
- 34009 352 030 3 8 : 75 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1.
- 34009 352 032 6 7 : 75 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 10.
- 34009 352 033 2 8 : 100 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1 ? 34009 352 034 9 6 : 100 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 10.
- 34009 266 773 1 2 : 100 mL en bouteille (polypropylène) avec seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter
- 34009 266 7774 8 0 : 100 mL en bouteille (polypropylène) avec seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter

- 34009 352 035 5 7 : 150 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1.

- 34009 352 036 1 8 : 150 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 10.

- 34009 266 775 4 1 : 150 mL en bouteille (polypropylène) avec seringue pour injecteur Nemoto (+ microperfuseur + raccord) et cathéter

- 34009 266 776 0 2 : 150 mL en bouteille (polypropylène) avec seringue pour injecteur Medrad Stellant (+ microperfuseur + raccord) et cathéter

- 34009 352 037 8 6 : 175 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1.

- 34009 352 038 4 7 : 175 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 10.

- 34009 352 039 0 8 : 200 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1.

- 34009 352 040 9 7 : 200 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 10.

- 34009 302 819 0 1 : 500 mL en bouteille (polypropylène), boîte de 1.

- 34009 302 819 1 8 : 500 mL en bouteille (polypropylène), boite de 10.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I