

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 mai 2019*****iodixanol*****VISIPAQUE 270 mg d'l/mL, solution injectable**

- B/1 flacon polypropylène de 10 ml (CIP : 34009 338 463 3 6)
- B/1 flacon verre de 20 ml (CIP : 34009 352 021 4 7)
- B/1 flacon polypropylène de 20 ml (CIP : 34009 352 023 7 6)
- B/1 flacon polypropylène de 50 ml (CIP : 34009 352 028 9 5)
- B/1 flacon polypropylène de 50 ml + seringue + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 382 039 9 8)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 352 033 2 8)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 100 ml + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 773 1 2)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 100 ml + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 774 8 0)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml (CIP : 34009 352 035 5 7)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 775 4 1)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 776 0 2)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 200 ml (CIP : 34009 352 039 0 8)

VISIPAQUE 320 mg d'l/mL, solution injectable

- B/1 flacon polypropylène de 10 ml (CIP : 34009 352 001 3 6)
- B/1 flacon verre de 20 ml (CIP : 34009 338 468 5 5)
- B/1 flacon polypropylène de 20 ml (CIP : 34009 352 004 2 6)
- B/1 flacon polypropylène de 50 ml (CIP : 34009 352 008 8 4)
- B/1 flacon polypropylène de 50 ml + seringue + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 382 040 7 0)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 100 ml (CIP : 34009 352 012 5 6)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 777 7 0)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 100 ml + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 778 3 1)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml (CIP : 34009 352 014 8 5)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml + seringue pour injecteur Nemoto + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 780 8 1)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 150 ml + seringue pour injecteur Medrad Stellant + microperfuseur + cathéter (CIP : 34009 266 781 4 2)
- B/1 flacon bouteille polypropylène de 200 ml (CIP : 34009 352 018 3 6)
- B/1 flacon polypropylène de 150 mL + tubulure patient pour injecteur Ulrich CT motion et cathéter (CIP : 34009 301 222 9 7)

Laboratoire GE HEALTHCARE

Code ATC	V08AB09 (produits de contraste iodés)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Médicaments à usage diagnostique uniquement. VISIPAQUE 270 mg I / ml : « • angiographie cardiaque, • artériographie périphérique, cérébrale ou abdominale, • urographie, • phlébographie, • tomodensitométrie, • myélographie lombaire, thoracique et cervicale, • arthrographie, • hystérosalpingographie, • examen du tractus gastro-intestinal. » VISIPAQUE 320 mg I / ml : « • angiographie cardiaque, • artériographie périphérique, cérébrale, • urographie, • tomodensitométrie, • myélographie lombaire, thoracique et cervicale, • examen du tractus gastro-intestinal. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale : 08/02/1995 Rectificatif en aout 2018 modifiant les rubriques 4.4, 4.6, 4.7 et 4.8 du RCP. (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	V Divers V08 Produit de contraste V08A Produit de contraste iodé V08AB Produit de contraste hydrosoluble, de faible osmolalité, à tropisme rénal V08AB09 Iodixanol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 mai 2014.

Dans son dernier avis de renouvellement et de réévaluation du 15 mai 2013, la Commission a considéré que le SMR de VISIPAQUE était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Médicaments à usage diagnostique uniquement.

VISIPAQUE 270 mg I / ml :

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

VISIPAQUE 320 mg I / ml :

- « • angiographie cardiaque,
- artériographie périphérique, cérébrale,
- urographie,
- tomodensitométrie,
- myélographie lombaire, thoracique et cervicale,
- examen du tractus gastro-intestinal. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune étude n'a été réalisée par le laboratoire depuis le dernier renouvellement d'inscription. Une revue de la littérature a été effectuée sur la période entre 2012 et juin 2018 et a identifié 8 études randomisées^{1,2,3,4,5,6,7,8} et 2 études non randomisées^{9,10} apportant des données cliniques d'efficacité, notamment sur la qualité du rehaussement de l'image. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance générale^{11,12,13,14,15,16,17} et en particulier sur la tolérance rénale^{18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35} et la tolérance cardiaque^{8,36,37,38,39}. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

► Le laboratoire a fourni son dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} mai 2017 au 30 avril 2018. Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement et 4.8 Effets indésirables (cf. annexe 06). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité VISIPAQUE est estimé à 15 198. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie diagnostique

Les explorations radiologiques utilisant VISIPAQUE se font selon le Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale⁴⁰.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 mai 2013, la place de VISIPAQUE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 mai 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les explorations radiologiques réalisées avec VISIPAQUE sont réalisées dans des pathologies diverses dont le caractère de gravité dépend des résultats de l'exploration.
- ▶ Ces spécialités sont des produits de contraste utilisés dans le cadre d'examens à visée diagnostique.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un examen diagnostique de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives, les autres produits de contraste iodés.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : VISIPAQUE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VISIPAQUE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'AMM.

06 ANNEXE

Tableau comparatif des RCP entre 2012 et 2018, valable pour VISIPAQUE 270 et VISIPAQUE 320.

Les données ajoutées sont en **rouge**, les données supprimées sont ~~rayées~~.

La forme de la rubrique 4.8 ayant été modifiée, les effets indésirables ajoutés lors de la mise à jour du RCP sont **surlignés en jaune**.

RCP du 17 août 2012	RCP du 6 août 2018
4.2 Posologie et mode d'administration [...]	4.2 Posologie et mode d'administration [...] Mode d'administration VISIPAQUE est utilisé en utilisation monodose.
4.4.1.2.2. Insuffisance rénale [...] Ces mesures sont: [...] <ul style="list-style-type: none"> • prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale: l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale: la metformine est contre-indiquée. En urgence: si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place: arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique. 	4.4.1.2.2. Insuffisance rénale [...] Ces mesures sont: <ul style="list-style-type: none"> • identifier les patients à risque: [...], artériosclérose avancée. • réduire la dose de produit de contraste iodé autant que possible. • [...] • prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie.
4.4.1.2.5. Dysthyroïdie [...]	4.4.1.2.5. Dysthyroïdie [...] La fonction thyroïdienne des nouveaux-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveaux-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés.
[...]	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 angiocardigraphiques 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.

	<p>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) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 60 mL/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) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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.
<p>4.4.2.2. Spécialités injectables par voie intrathécale <u>Précautions d'emploi</u> : [...] La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher.</p>	<p>4.4.2.2. Spécialités injectables par voie intrathécale <u>Précautions d'emploi</u> : [...] 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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement <u>Embryotoxicité</u> [...] <u>Fœtotoxicité</u> [...] <u>Mutagénicité et fertilité</u> [...]</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Embryotoxicité</u> [...] <u>Fœtotoxicité</u> [...] La fonction thyroïdienne des nouveau-nés doit être surveillée durant la première semaine de la vie, en cas d'administration de produit de contraste iodé à la mère durant la grossesse. Il est recommandé de surveiller à nouveau la fonction thyroïdienne entre 2 et 6 semaines, particulièrement chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est faible et chez les prématurés. <u>Mutagénicité et fertilité</u> [...] <u>Grossesse</u> En effet, l'administration d'un agent de contraste contenant de l'iode doit également tenir compte de la</p>

<p>Allaitement Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé à la mère ne nécessite pas l'interruption d'allaitement.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>														
<p>4.8. Effets indésirables Un effet indésirable est dit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • très fréquent si la fréquence est ≥ 10 % • fréquent si la fréquence est ≥ 1 % et < 10 % • peu fréquent si la fréquence est $\geq 0,1$ % et < 1 % • rare si la fréquence est comprise entre $\geq 0,01$ % et $< 0,1$ % • très rare si la fréquence est $< 0,01$ % <p>4.8.1. Réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants:</p> <p>4.8.1.1. Cutanéomuqueux (peu fréquents)</p> <ul style="list-style-type: none"> • immédiates: prurit, érythème, rougeur, urticaire localisé ou étendue, œdème de Quincke • retardées: eczéma, exanthème maculo papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. <p>4.8.1.2. Respiratoires (rares) Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire.</p> <p>4.8.1.3. Cardio-vasculaires (très rares) Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque.</p> <p>4.8.1.4. Autres manifestations (peu fréquentes) Nausées, vomissements, douleurs abdominales.</p> <p>4.8.2. Autres effets indésirables</p> <p>4.8.2.1. Cardiovasculaires (rares)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquent en cas d'injection intra coronaire. • Collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus. <p>4.8.2.2. Neurosensoriels (peu fréquents)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administration systémique: sensation de chaleur, céphalées. • Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral: agitation, état confusionnel, hallucinations, amnésie, 	<p>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).</p> <p>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 ($\geq 1/10$), 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 (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.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Système Organe Classe</th> <th>Fréquence : effet indésirable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affection du système immunitaire</td> <td>Peu fréquent : Hypersensibilité, Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique, choc anaphylactoïde, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde</td> </tr> <tr> <td>Affections endocriniennes</td> <td>Fréquence indéterminée : Hyperthyroïdie, hypothyroïdie transitoire</td> </tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td> <td>Très rare : Anxiété, agitation. Fréquence indéterminée : Etat confusionnel.</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>Affections oculaires</td> <td>Très rare : Cécité corticale, altération transitoire de la vue, diplopie, vision trouble, œdème palpébral.</td> </tr> <tr> <td>Affections cardiaques</td> <td>Rare : Troubles du rythme (incluant bradycardie, tachycardie), angor, infarctus du myocarde.</td> </tr> </tbody> </table>	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.
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.														

troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires) troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma.

- Voie intrathécale: syndrome méningé, probablement dû à une diminution de la pression lombaire, résultant de la fuite de liquide céphalorachidien au point de ponction (un retrait excessif du LCR doit être évité afin de minimiser la diminution de pression); douleurs radiculaires.

4.8.2.3. Digestifs (peu fréquents)

- Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût.
- Douleurs abdominales et diarrhée surtout liées à l'administration par voie orificielle digestive haute ou basse.
- Augmentation de l'amylasémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE.

4.8.2.4. Respiratoires (très rares)
Œdème du poumon.

4.8.2.5. Rénaux (très rares) (voir rubrique 4.4)
Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare.

4.8.2.6. Thyroïdiens (très rares) (voir rubriques 4.4 et 4.5)

4.8.2.7. Effets locaux (rares)

- Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées.
- Thrombophlébite.

	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 gastro-intestinales	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 : Angioedème, hyperhidrose. Fréquence indéterminée : 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 musculo-squelettiques 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

Réaction d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques, mettant en jeu le pronostic vital et

	<p>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.</p> <p>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).</p> <p><u>Néphropathie induite par les produits de contraste</u></p> <p>Des cas d'insuffisance rénale aiguë, dont certains d'issue fatale ont été rapportés après administration de VISIPAQUE (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Effets indésirables thromboemboliques</u></p> <p>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.</p> <p><u>Effets indésirables cardiaques</u></p> <p>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.</p> <p><u>Effets indésirables neurologiques</u></p> <p>Des cas d'encéphalopathie transitoire ont été rapportés avec le 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.</p> <p><u>Effets indésirables cutanés sévères</u></p> <p>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).</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>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 : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique Sans objet.</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>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</p>

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.

- ¹ Wang H, Xu L et al. Coronary computed tomographic angiography in coronary artery bypass grafts: comparison between low-concentration Iodixanol 270 and Iohexol 350. J Comput Assist Tomogr 2015 ; 39 :112-8.
- ² Rengo M, Caruso D et al. High concentration (400mg/ml) versus low concentration (320mg/ml) iodinated contrast media in multi detector computed tomography of the liver: a randomized single center, non-inferiority study. Eur J Radiol 2012; 81 :3096-101.
- ³ Gao Z, Meng D et al. Utility of dual-energy spectral CT and low-iodine contrast medium in DIEP angiography. Int J Clin Pract 2016; 70:B64-B71.
- ⁴ Honoris L, Zhong H et al. Comparison of contrast enhancement, image quality and tolerability in Coronary CT angiography using 4 contrast agents: a prospective randomized trial. Int J Cardiol 2015; 186:126-8.
- ⁵ Nakazato R, Arsanjani R et al. Diagnostic accuracy, image quality, and patient comfort for coronary CT angiography performed using Iso-osmolar versus Low-Osmolar Iodinated contrast: A prospective international multicenter randomized controlled trial. Acad Radiol 2016; 23:743-51.
- ⁶ Zhou K, He J et al. Comparison of 270 versus 320 mg/ml of Iodixanol in 1 image assessment of both renal arteries and veins with dual-energy spectral CT imaging in late arterial phase and their influence on renal function. J Comput Assist Tomogr 2017; 41:798-803.
- ⁷ Yang X, Huang H et al. The influence of contrast agent's osmolality on iodine delivery protocol in coronary computed tomography angiography: comparison between iso-osmolar iodixanol-320 and low-osmolar iomeprol-370. J Comput Assist Tomogr 2018 ; 42(1) 62-67.
- ⁸ Lubbers MM, Kock M et al. Iodixanol versus Iopromide at Coronary CT Angiography: Lumen Opacification and Effect on Heart Rhythm – the Randomized IsoCOR Trial. Radiology 2018; 286:71-80.
- ⁹ Faggioni L, Neri E et al. 80-kV Pulmonary CT angiography with 40ml of iodinated contrast material in lean patients: comparison of vascular enhancement with iodixanol (320mg/ml) and iomeprol (400mg/ml) AJR – Am J Roentgenol 2012; 199:1220-5.
- ¹⁰ Kessler R, Hegenscheid K et al. Patient body weight-tailored contrast medium injection protocol for the craniocervical vessels: a prospective computed tomography study. PloS ONE 2014;9(2):e88867
- ¹¹ Rosenberg C, Martinez-Rodrigo JJ et al. Randomized, double-blind study comparing patient comfort and safety between Iodixanol 320 mg/ml and Iopamidol 370 mg/ml in patients undergoing peripheral arteriography – The COMFORT II Trial. J Invasive Cardiol 2017; 29:9-15.
- ¹² Muller FH. Post-marketing surveillance of the safety profile of Iodixanol in the outpatient CT setting: a prospective, multicenter, observational study of patient risk factors, adverse reactions and preventive measures in 9953 patients. Rofo 2014; 186:1028-34.
- ¹³ Palena LM, Sacco ZD et al. Discomfort assessment in peripheral angiography: randomized clinical trial of Iodixanol 270 versus Ioversol 320 in diabetics with critical limb ischemia. Catheter Cardiovascular Interv 2014; 84:1019-25.
- ¹⁴ Weiland FL, Marti-Bonmati L et al. Comparison of patient comfort between Iodixanol and Iopamidol in contrast-enhanced computed tomography of the abdomen and pelvis: a randomized trial. Acta Radiol 2014; 55:715-24.
- ¹⁵ Zhang BC, Hou L et al. Post-marketing surveillance study with Iodixanol in 20 185 Chinese patients from routine clinical practices. Br J Radiol 2014; 87 Article 20130325.
- ¹⁶ Xiao Y, Zeng G et al. Safety enhancement in adult body computed tomography scanning: comparison of Iodixanol versus Iohexol. SpringerPlus 2016 ;5:148.
- ¹⁷ Wang YC, Tang A et al. Long-term adverse effects of low-osmolar compared with iso-osmolar contrast media after coronary angiography. Am J Cardiol 2016; 118:985-90.
- ¹⁸ Davenport M, Khalatbari S et al. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. Radiology 2013; 267:94-105.

- ¹⁹ Chen Y, Hu S et al. Renal tolerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study. *Eurointervention* 2012; 8:830-8.
- ²⁰ Chua HR, Horrigan M et al. Extended renal outcomes with use of iodixanol versus iohexol after coronary angiography. *Biomed Res Int* 2014. Article 506479.
- ²¹ Biondi-Zoccai G, Lotrionte M et al. Nephropathy after administration of iso-osmolar and low-osmolar contrast media: evidence from a network meta-analysis. *Int J of Cardiol* 2014; 172 :375-80.
- ²² Becker J, Babb J and Serrano M. Glomerular filtration rate in evaluation of the effect of iodinated contrast media on renal function. *AJR – Am J Roentgenol* 2013; 200:822-6.
- ²³ Semerci T, Cuhadar S et al. Comparing the renal safety of isoosmolar versus low-osmolar contrast medium by renal biomarkers N-Acetyl- β -D-glucosaminidase and endothelin. *Angiology* 2014; 65:108-12.
- ²⁴ Limbruno U, Picchi A et al. Refining the assessment of contrast-induced acute kidney injury: the load-to-damage relationship. *J Cardiovasc Med* 2014; 15:587-94.
- ²⁵ Cernigliaro JG, Haley WE et al. Contrast-induced nephropathy in outpatients with preexisting renal impairment: a comparison between intravenous iohexol and iodixanol. *Clin Imaging* 2016; 40:902-6.
- ²⁶ Eng J, Wilson RF et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164:417-24.
- ²⁷ McCullough PA, David G et al. Iso-osmolar contrast media and adverse renal and cardiac events after percutaneous cardiovascular intervention. *J Comp Eff Res* 2018; 7:331-41.
- ²⁸ Mujicic E, Kevric E et al. Contrast media injector technology – Renal safety during coronarography. *Acta Inform Med* 2015; 2:273-5.
- ²⁹ Peng M, Jiang XJ et al. A comparison of nephrotoxicity of contrast medium in elderly patients who underwent renal or peripheral arterial vascular intervention. *Intern Med* 2016; 55:9-14.
- ³⁰ McDonald JS, Mc Donald RJ et al. Is intravenous administration of Iodixanol associated with increased risk of acute kidney injury dialysis or mortality? A propensity score-adjusted study. *Radiology* 2017; 285:414-24.
- ³¹ Song T, Song M et al. Comparison of the nephrotoxic effects of iodixanol versus iohexol in patients with chronic heart failure undergoing coronary angiography or angioplasty. *J Interv Cardiol* 2017;30:281-5.
- ³² Tong GE, Kumar S et al. Risk of contrast-induced nephropathy for patients receiving intravenous vs intra-arterial iodixanol administration. *Abdom Radiol* 2016 ;41:91-99.
- ³³ Terrenato I, Sperati F et al. Iodixanol vs iopromide in cancer patients: evidence from a randomized clinical trial. *J Cell Physiol* 2018; 233:2572-80.
- ³⁴ Zhang J, Jiang Y et al. Iodixanol versus iopromide in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography with or without PCI. *Medicine* 2018;97:e0617.
- ³⁵ Xiong HL, Peng M et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients undergoing peripheral angiography with or without endovascular therapy. *Int Urol Nephrol* 2018; 50:1879-86.
- ³⁶ Zhang BC, Wu Q et al. A meta-analysis of the risk of total cardiovascular events of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Cardiol* 2014; 63:260-8.
- ³⁷ Qian G, Yang YQ et al. Comparison of Iodixanol and Iopromide in patients with renal insufficiency and congestive heart failure undergoing coronary angiography by hemodynamic monitoring. *Angiology* 2017; 68:907-13.
- ³⁸ Widmann G, Bale R et al. Systemic hypotension following intravenous administration of nonionic contrast medium during computed tomography: Iopromide versus Iodixanol. *Anesth Analg* 2018 ;126:769-75.
- ³⁹ Andreini D et al. Coronary stent evaluation with coronary computed tomographic angiography: comparison between low-osmolar, high-iodine concentration iomeprol-400 and iso-osmolar, lower-iodine concentration iodixanol-320. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8:44-51.
- ⁴⁰ Guide de Bon Usage des examens d'imagerie médicale. <http://gbu.radiologie.fr/>