

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

VISIPAQUE
(Iodixanol)

solution pour Injection

agent diagnostique opacifiant non ionique

Amersham Health Inc.
1166 South Service Road West
Oakville, ON
L6L 5T7

DATE DE PRÉPARATION :
le 17 avril 2003

NOM DU MÉDICAMENT**VISIPAQUE**

(iodixanol injectable)

VISIPAQUE 270

(iodixanol injectable, 270 mg l/mL)

VISIPAQUE 320

(iodixanol injectable, 320 mg l/mL)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

Agent diagnostique opacifiant non ionique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Immédiatement après une injection intravasculaire rapide de VISIPAQUE (iodixanol), la concentration plasmatique d'iodixanol atteint un maximum, puis le produit se distribue rapidement dans tout le compartiment liquide extra-cellulaire. Il opacifie les vaisseaux sur son trajet, permettant la visualisation radiographique des vaisseaux des structures internes, jusqu'à ce que la dilution et l'élimination soient devenues trop importantes. Le degré d'opacification est directement lié à la teneur en iode de la dose administrée.

Du fait de son osmolalité plus faible que celle des produits de contraste conventionnels de concentration similaire en iode (VISIPAQUE et le sang sont isotoniques), on peut s'attendre à ce que VISIPAQUE provoque des perturbations liées à l'osmolalité moins

fréquentes et moins intenses que ces produits, en particulier la douleur et les sensations de chaleur et de brûlure qui peuvent suivre l'injection. À concentration d'iode égale, l'osmolalité de VISIPAQUE est le tiers de celle des produits non ioniques et le sixième de celle des produits ioniques monomères (c'est-à-dire, 290 mOsm/kg d'eau contre 844 et 1800 mOsm/kg d'eau respectivement).

Paramètre	Concentration (mg I/mL)	
	320	270
Osmolalité (mOsm/kg d'eau) (tension de vapeur à 37 ° C)	290	290

La pharmacocinétique de VISIPAQUE administré par voie intraveineuse correspond à un modèle à deux compartiments, avec une phase de distribution rapide du médicament et une phase d'élimination plus lente. Après l'administration intraveineuse de 0,3 à 1,2 g I/kg de poids corporel à des hommes adultes en bonne santé, on a obtenu une demi-vie de distribution (phase alpha) de 21 minutes, une demi-vie d'excrétion (phase bêta) de 123 minutes, un volume de distribution de 0,26 L/kg de poids corporel (compatible avec le volume de liquide extra-cellulaire) et une clairance rénale de 110 mL/min. Ces valeurs étaient indépendantes de la dose.

VISIPAQUE est excrété par filtration glomérulaire: environ 97% de la dose injectée passe sans changement dans l'urine au cours des 24 premières heures, avec une concentration maximale pendant la première heure. Moins de 2% de VISIPAQUE sont excrétés dans les selles au cours des cinq jours suivant l'injection.

En cas d'insuffisance rénale, on peut s'attendre à ce que la concentration sanguine du

produit de contraste injecté, VISIPAQUE compris, reste mesurable plus longtemps du fait de la diminution de l'élimination rénale.

Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la visualisation des reins est possible environ cinq minutes après l'injection de VISIPAQUE, contre deux minutes environ avec les agents monomères non ioniques.

L'iodixanol a produit une vacuolisation dans le tube contourné proximal chez le rat à des concentrations urinaires plus faibles que les monomères non ioniques (voir la section des études pharmacologiques non cliniques, page 39). On recommande donc la prudence lorsque la fonction rénale est affectée et de n'utiliser que la dose la plus faible permettant une visualisation adéquate.

L'iodixanol ne subit aucune modification métabolique notable chez l'humain.

Lors des études chez l'animal, l'iodixanol n'a pas franchi de manière significative la barrière hémato-encéphalique intacte après administration intravasculaire.

À la concentration de 1,2 mg /mL dans le plasma humain, VISIPAQUE ne présente aucune fixation notable aux protéines *in vitro*.

Dans l'imagerie tomographique à haut contraste, VISIPAQUE ne s'accumule pas dans les tissus normaux du cerveau en raison de la présence de la barrière hémato-encéphalique. L'accroissement de l'absorption des rayons X dans le cerveau normal est dû à la présence de VISIPAQUE dans le sang. La concentration d'iode atteint un maximum immédiatement après une injection intraveineuse rapide. Dans le cas d'une rupture de la barrière hémato-

encéphalique due, par exemple, à une tumeur cérébrale maligne, le produit de contraste s'accumule dans le tissu interstitiel de la tumeur. On a obtenu des images diagnostiques du cerveau à haut contraste jusqu'à une heure après l'injection d'un bolus intraveineux.

Dans l'examen tomodensitométrique à haut contraste du corps (tissu non neural), VISIPAQUE diffuse rapidement du compartiment vasculaire dans le compartiment extravasculaire. L'augmentation de l'absorption des rayons X est liée au débit de sang, à la dose, à la concentration du produit de contraste, à la diffusion du produit de contraste dans l'espace interstitiel et au moment choisi pour l'examen. L'accentuation du contraste dépend donc des différences relatives de vascularité et de diffusion extravasculaire entre les tissus normaux et anormaux, situation tout à fait différente de celle du cerveau.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

ANGIOCARDIOGRAPHIE

VISIPAQUE (iodixanol) 320 mg I/mL est indiqué pour l'angiocardiographie (ventriculographie gauche, injections à la racine de l'aorte et coronarographie sélective) et peut servir au diagnostic des maladies coronariennes et à l'évaluation fonctionnelle des cavités et des valvules cardiaques.

ARTÉRIOGRAPHIE

VISIPAQUE 320 mg I/mL est indiqué pour la visualisation de l'aorte et de ses branches et pour l'artériographie périphérique et viscérale sélective, ainsi que pour le diagnostic des artériopathies oblitérantes, des anévrismes, des malformations artério-veineuses et des tumeurs. On peut l'utiliser pour la radiographie traditionnelle et pour l'angiographie numérique (DSA).

VISIPAQUE 270 mg I/mL est indiqué pour la visualisation de l'aorte et de ses branches et pour l'artériographie viscérale sélective, ainsi que pour le diagnostic des artériopathies oblitérantes et des tumeurs.

EXAMEN TOMODENSITOMÉTRIQUE DE LA TÊTE

VISIPAQUE 320 mg I/mL ou 270 mg I/mL administré par voie intraveineuse est indiqué pour le diagnostic de confirmation dans les régions du cerveau qu'il n'est pas possible autrement de visualiser de façon satisfaisante.

VISIPAQUE permet de déterminer la présence et l'étendue des tumeurs telles que: gliomes, y compris gliomes malins, glioblastomes, astrocytomes, oligodendrogliomes et ganglioneuromes, épendymomes, médulloblastomes, méningiomes, névromes, pinéalomes, adénomes hypophysaires, craniopharyngiomes, géminomes et lésions métastatiques. L'accentuation du contraste tend à être plus faible dans le cas des lésions calcifiées: après traitement, elle peut être réduite ou absente.

VISIPAQUE peut améliorer le contraste pour la plupart des lésions non néoplasiques, en particulier beaucoup d'infarctus cérébraux à début récent, de malformation artério-veineuses et d'anévrismes.

Le contraste des hématomes, des saignements intraparenchymateux et des caillots est rarement accentué. Toutefois, l'administration de VISIPAQUE peut aider à écarter la possibilité d'une malformation artério-veineuse associée. Elle peut aussi augmenter le contraste des zones d'infection active.

EXAMEN TOMODENSITOMÉTRIQUE DU CORPS

VISIPAQUE 320 mg I/mL ou 270 mg I/mL administré par voie intraveineuse est indiqué pour accentuer le contraste des images tomodensitométriques pour la détection et l'évaluation des lésions du foie, du pancréas, des reins, de l'aorte, du médiastin, du bassin, de la cavité abdominale, de la cavité thoracique et de l'espace rétropéritonéal.

Urographie excrétrice

VISIPAQUE 320 mg I/mL ou 270 mg I/mL administré par voie intraveineuse est indiqué pour l'urographie excrétrice, afin d'assurer un contraste diagnostique des voies urinaires, et dans le diagnostic de l'hypertrophie de la prostate, des calculs rénaux, des uropathies obstructives, des anomalies des voies urinaires, de la vessie neurogène et des tumeurs malignes des voies urinaires.

Phlébographie

VISIPAQUE 270 mg I/mL administré par voie intraveineuse est indiqué pour la phlébographie et est utile pour le diagnostic des thromboses, des phlébites ou des obstructions du système veineux.

CONTRE-INDICATIONS

On ne doit pas administrer VISIPAQUE (iodixanol) en cas d'hypersensibilité confirmée ou soupçonnée à l'iodixanol.

MISES EN GARDE

UTILISER VISIPAQUE (iodixanol) À LA CONCENTRATION RECOMMANDÉE POUR L'EXAMEN À EFFECTUER.

On a associé des réactions graves ou même mortelles à l'utilisation de produits de contraste hydrosolubles. Il est donc très important de se préparer avec soin à intervenir immédiatement en cas de réaction grave et de pouvoir disposer rapidement de l'équipement et du personnel nécessaire en pareil cas.

Tous les examens comportant l'administration d'un produit de contraste doivent être clairement indiqués, pour tous les patients.

Les examens diagnostiques comportant l'administration d'un produit de contraste opacifiant ne doivent être effectués que par des médecins ayant les qualifications requises, connaissant parfaitement l'examen à effectuer et ayant l'expérience des mesures d'urgence recommandées pour toutes les réactions indésirables aux produits de contraste.

Durant l'administration d'un produit de contraste, on doit toujours garder présent à l'esprit les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les effets secondaires habituellement associés aux produits de contraste.

Phéochromocytome

Administrer les produits opacifiants avec une extrême prudence en cas de phéochromocytome confirmé ou soupçonné. Si le médecin estime que les bienfaits de l'examen compensent largement les risques, il doit limiter le plus possible la quantité de produit à injecter. Il est nécessaire de surveiller la tension artérielle tout au long de l'examen et de disposer des moyens nécessaires au traitement d'une crise d'hypertension.

Drépanocytose

L'injection intraveineuse ou intra-artérielle d'un produit de contraste peut déclencher un phénomène de falsiformation chez les porteurs homozygotes de la drépanocytose.

Myélome multiple

Les produits opacifiants peuvent être dangereux pour les patients souffrant d'un myélome multiple ou d'autres paraprotéinémies, en particulier pour ceux qui présentent une anurie résistante au traitement. Bien qu'on n'ait pas démontré que l'anurie chez les patients myélomateux était due au produit de contraste ou à la déshydratation, il semble qu'il faille l'attribuer à une association des deux. Le risque n'est donc pas une contre-indication chez les patients myélomateux, pour lesquels il faut cependant des précautions spéciales. (Voir précautions).

Autres groupes définis de patients

L'administration d'un produit opacifiant présente un risque supplémentaire pour certains groupes de patients et requiert de peser soigneusement les avantages et les risques pour eux: patients ayant des antécédents d'allergie, d'asthme bronchique ou d'autres manifestations d'allergie ou de maladie hépato-rénale, patients âgés, très affaiblis ou gravement malades, patients présentant une homocystinurie, une endotoxémie, une température élevée, une hypertension sévère ou une insuffisance cardiaque globale ou autre maladie cardio-vasculaire ou une hyperthyroïdie, patients ayant reçu une greffe de rein ou sensibles à l'iode. On ne doit pas procéder à une urographie excrétrice ou à toute autre technique radiologique lorsque la créatinine sérique est supérieure à 3 mg/dL, à moins que les avantages ne l'emportent nettement sur les risques.

Coagulation du sang

Les produits de contraste iodés non ioniques inhibent moins la coagulation du sang *in vitro* que les produits de contraste ioniques. On a signalé un phénomène de coagulation du sang aux endroits où le sang est en contact prolongé avec les seringues, les cathéters ou les tubes contenant un produit de contraste non ionique. On a rapporté des cas de complications thrombo-emboliques graves, mais rarement mortelles, provoquant un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral durant un examen angiographique, avec les produits de contraste tant non ioniques que ioniques. Il est donc indispensable d'adopter une technique d'administration intravasculaire méticuleuse, en particulier lors des angiographies, pour minimiser les complications thromboemboliques. De multiples facteurs, dont la durée de l'examen, le nombre des injections, le matériau du cathéter et celui de la seringue, l'existence d'une maladie sous-jacente et l'administration concomitante de médicaments, peuvent intervenir dans ces complications thrombo-emboliques. On recommande donc une technique angiographique méticuleuse, en veillant à ce qu'il n'y ait pas de sang dans les guides métalliques, les cathéters et le matériel angiographique, en utilisant des tubulures ou des robinets d'arrêt à trois positions, en rinçant fréquemment le cathéter avec une solution salée héparinisée et en s'efforçant de minimiser la durée de l'examen. Il est déconseillé d'utiliser le produit de contraste iodé non ionique comme solution de rinçage. L'utilisation de seringues en plastique au lieu de seringues en verre semble réduire le risque de coagulation *in vitro*, sans toutefois l'éliminer complètement.

Administration concomitante d'un médicament

Une prudence extrême s'impose si une injection de produit de contraste doit suivre l'administration d'un vasopresseur, car il peut se produire une forte potentialisation des effets neurologiques.

L'anesthésie générale peut être indiquée pour certains examens; cependant, il faut être conscient du risque d'augmentation des réactions indésirables dans de tels cas.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les patients doivent être convenablement hydratés avant et après l'administration d'un produit de contraste, VISIPAQUE (iodixanol) compris. La déshydratation préparatoire est dangereuse et peut favoriser une insuffisance rénale aiguë chez les patients souffrant d'un trouble rénal, de diabète ou d'une maladie vasculaire avancée. Chez ces patients, la déshydratation semble être accentuée par les propriétés osmotiques diurétiques des produits urographiques et par la diminution de la clairance de l'eau et l'uricosurie déclenchées par les produits cholangiographiques. On estime qu'une restriction des liquides depuis la veille d'une urographie excrétrice n'améliore pas en général la visualisation chez les patients normaux.

Avant l'injection de tout produit de contraste, on doit interroger le patient sur ses antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. Parmi la population sensible, on compte, entre autres, les patients ayant une sensibilité confirmée à l'iode lui-même, les patients ayant des antécédents de réaction à des produits de contraste et les patients souffrant d'une hypersensibilité clinique connue: asthme bronchique, rhume des foins, allergies alimentaires. Si les antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité indiquent des risques plus grands que la normale, ils ne constituent pas en soi une contre-indication à l'usage d'un produit de contraste, mais ils obligent à des précautions particulières. On peut envisager l'administration préalable d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes pour éviter ou minimiser les réactions d'allergie chez ces patients. En outre, on doit toujours envisager

la possibilité d'une réaction idiosyncrasique chez les patients qui ont déjà reçu un produit de contraste sans effet néfaste.

On a tenté d'anticiper les réactions graves ou mortelles aux produits de contraste en injectant par voie intraveineuse une dose d'essai préalable de 0.5 à 1 mL de produit. Toutefois, cet essai ne permet pas de prévoir de façon fiable les réactions sévères et peut être lui-même dangereux pour le patient. La connaissance des antécédents d'allergie est plus fiable pour prévoir les réactions de ce genre et impose une attention spéciale lors de l'administration du produit. Étant donné le risque de réaction sévère tardive, le patient doit rester sous surveillance étroite après l'injection.

Contrairement aux autres produits de contraste iodés de concentration comparable en iode mais d'osmolalité plus élevée, VISIPAQUE ne doit pas provoquer de déplacement de liquide vers le sang parce que son osmolalité est équivalente à l'osmolalité normale du sang entier. Toutefois, il convient d'être prudent dans les cas d'insuffisance cardiaque globale, en raison de l'augmentation provisoire du volume circulant due aux injections de volume important. Placer ces patients en observation après l'examen pour déceler toute perturbation hémodynamique tardives.

On a décrit des crises thyroïdiennes après l'administration intravasculaire d'un opacifiant iodé chez les personnes souffrant d'hyperthyroïdie ou ayant un nodule thyroïdien fonctionnant de manière autonome. Cela suggère, chez ces patients, un risque supplémentaire qu'il faut évaluer avant d'utiliser VISIPAQUE.

Il faut être prudent quand on utilise un produit de contraste chez des patients présentant une endotoxémie ou une température élevée.

On doit éviter autant que possible les examens angiographiques chez les patients présentant une homocystinurie, en raison du risque de déclenchement d'embolie.

Ne pas perdre de vue, durant les examens angiographiques, le risque qu'il y a de déloger des plaques athéromateuses, de rompre un anévrisme ou d'endommager (ou de perforer) la paroi du vaisseau lors des manipulations de cathéter et l'injection du produit de contraste. On recommande des injections d'essai pour s'assurer de la mise en place correcte du cathéter.

On recommande des précautions spéciales dans le cas des patients présentant une tension intracrânienne accrue, une thrombose ou une embolie cérébrale, des lésions cérébrales primaires ou métastatiques, une hémorragie sous-arachnoïdienne, un spasme artériel, des accès ischémiques transitoires cérébraux ou toute affection s'accompagnant d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique ou d'une prolongation du transit du produit de contraste dans le système vasculaire cérébral. Il peut se produire chez ces patients une détérioration clinique, des convulsions et de graves complications neurologiques, temporaires ou permanentes, (apoplexie, aphasie, cécité corticale, etc.) à la suite de l'injection intraveineuse ou intra-artérielle de doses relativement importantes de produit de contraste. Chez ces patients et chez les patients dont l'état clinique est instable ou critique, on ne doit procéder à un examen intravasculaire avec un produit de contraste que si le médecin estime que les avantages anticipés l'emportent sur les risques. La dose doit être réduite au minimum absolu.

On doit aussi être prudent lors de l'administration d'un produit de contraste à des patients excessivement affaiblis, particulièrement en présence d'une hypertension grave et d'une insuffisance rénale. On a signalé des cas d'insuffisance rénale aiguë à la suite de

l'administration d'un produit de contraste iodé chez des patients souffrant de néphropathie diabétique et chez des patients non diabétiques prédisposés (souvent des personnes âgées souffrant déjà d'une maladie rénale). On doit donc peser avec soin les risques potentiels avant de procéder à un examen radiographique chez ces patients.

Si on envisage une injection dans l'aorte, il faut s'assurer d'abord que l'écoulement du sang est vigoureux et pulsant avant d'utiliser un cathéter ou une technique d'injection sous pression. L'administration d'une petite dose d'essai (environ 2 mL) permet de localiser l'emplacement exact de l'extrémité de l'aiguille ou du cathéter, ce qui évite l'injection de la dose toute entière dans une branche ou dans la paroi de l'aorte.

Il faut éviter qu'un important bolus concentré pénètre dans une branche de l'aorte. En effet, on a signalé, à la suite d'injections accidentelles d'une grande partie de la dose de produit de contraste dans une branche de l'aorte ou dans les troncs artériels alimentant les artères cérébrales et spinales, des cas de nécrose mésentérique, de pancréatite aiguë ou d'oligo-anurie et des complications neurologiques graves telles que des lésions de la moelle épinière, l'hémiplégie ou la quadriplégie.

L'artère qui doit recevoir l'injection doit être pulsatile. Une extrême prudence s'impose lorsqu'on envisage une angiographie périphérique chez un patient pouvant souffrir d'une thromboangéite oblitérante (maladie de Buerger), car la moindre intervention (la simple insertion d'une aiguille ou d'un cathéter) peut provoquer un spasme veineux ou artériel sévère. Il faut aussi être prudent dans le cas des patients présentant une grave ischémie associée à une infection ascendante. Une attention spéciale s'impose lorsqu'on soupçonne une thrombose, une insuffisance coronarienne, une infection locale ou une obstruction notable du système vasculaire. On a signalé occasionnellement des

complications neurologiques graves, en particulier la paraplégie, chez des patients présentant une obstruction du lit artériel fémoral ou aorto-iliaque, une compression abdominale, de l'hypotension ou de l'hypertension ou ayant reçu un vasopresseur.

À l'administration de doses individuelles importantes, on doit laisser s'écouler un temps suffisant entre chaque injection pour permettre aux perturbations hémodynamiques de se dissiper.

Après l'enlèvement du cathéter, on recommande de réaliser l'hémostase par pression légère et d'immobiliser le membre pendant plusieurs heures pour prévenir toute hémorragie au point où l'artère a été percée.

Précautions spéciales par indication

Angiocardiographie

On ne doit effectuer une coronarographie sélective que lorsque les avantages escomptés l'emportent sur les risques. Chez les patients souffrant d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive, il faut soigneusement peser les risques inhérents à l'angiocardiographie en fonction du besoin d'effectuer cet examen.

Surveiller systématiquement les signes vitaux et l'ECG durant toute la durée d'une ventriculographie gauche ou d'une coronarographie. On recommande de la prudence dans l'administration de volumes importants à des patients présentant un début d'insuffisance cardiaque, en raison du risque d'aggravation de l'état. Toute hypotension doit être corrigée rapidement.

On doit prêter une attention toute particulière à la posologie pour les patients présentant une insuffisance ventriculaire droite, de l'hypertension artérielle pulmonaire ou un lit

vasculaire pulmonaire sténosé, en raison des changements hémodynamiques qui peuvent se produire après une injection dans la voie d'éjection du coeur droit.

Suivant le point d'injection et le moment d'enregistrement, on observe des changements significatifs comme une baisse du débit cardiaque, une augmentation ou une diminution des pressions ventriculaires (RVSP, LVSP, LVEDP, RVEDP) et de la pression générale, une hypotension périphérique, de la bradycardie ou de la tachycardie, des extrasystoles et d'autres arythmies.

Les changements hémodynamiques observés pendant et après les injections ventriculaires ou coronariennes sont en général moins prononcés avec VISIPAQUE, dont l'osmolalité est basse, qu'avec des concentrations similaires de produits de contraste ioniques conventionnels. Toutefois, des perturbations hémodynamiques graves, dangereuses pour la vie du patient, sont toujours possibles à la suite de l'administration de n'importe quel produit de contraste iodé, VISIPAQUE compris. Les changements sont susceptibles d'être plus prononcés en cas d'injections en succession rapide.

Après une augmentation initiale, le volume plasmatique peut diminuer et descendre au-dessous des niveaux de contrôle, et cela même après 30 minutes, en raison probablement de la diurèse.

Le volume de chaque injection est d'une plus grande importance que la dose totale injectée. Lors de l'administration de volumes importants, comme dans le cas d'un ventriculographie, il faut prévoir suffisamment de temps entre les injections pour permettre aux perturbations hémodynamiques de s'estomper.

En raison du risque accru des réactions indésirables après un infarctus du myocarde aigu récent, il est nécessaire de sélectionner soigneusement les candidats à l'examen angiocardiographique. Si un examen radiographique invasif est jugé nécessaire, on doit apporter beaucoup d'attention au choix du moment et à l'exécution elle-même.

Artériographie cérébrale

L'artériographie cérébrale impose des précautions extrêmes, en particulier chez les patients âgés, chez ceux dont l'état clinique est inquiétant ou qui présentent une artériosclérose avancée, une hypertension artérielle grave, une décompensation cardiaque ou une embolie ou une thrombose cérébrale récente.

Dans les cas d'hémorragie cérébrale, on a signalé de rares cas d'association entre l'administration du produit de contraste et une détérioration clinique du patient, en particulier des céphalées intenses et la mort. L'administration d'un produit de contraste iodé par voie intra-artérielle chez ces patients impose donc de grandes précautions, en utilisant la dose la plus faible qui permette d'obtenir les renseignements diagnostiques recherchés.

Artériographie périphérique et viscérale

La probabilité de spasme musculaire provoquée par une injection dans l'aorte augmente lorsque la circulation aortique est ralentie.

Si une forte dose injectée dans l'aorte pénètre dans l'artère rénale, elle peut provoquer, même en l'absence de symptômes, une albuminurie, une hématurie et des concentrations élevées de créatinine et d'azote uréique, pouvant s'accompagner de lésions rénales.

L'artère qui doit recevoir le produit de contraste doit être pulsatile. Dans les cas de thromboangéite oblitérante ou d'infection ascendante associée à une ischémie sévère, on ne doit procéder à une artériographie que si les avantages escomptés l'emportent de loin sur les risques.

Phlébographie

La phlébographie impose des précautions spéciales lorsqu'on soupçonne une thrombose, une phlébite, une maladie ischémique, une infection locale ou une obstruction notable du système veineux.

Dans les cas de thromboangéite oblitérante ou d'infection ascendante associée à une ischémie sévère, ne procéder à une phlébographie que si les avantages l'emportent clairement sur les risques.

Urographie excrétrice

L'urographie doit être effectuée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie hépato-rénale. La déshydratation préparatoire est déconseillée, en particulier chez les patients âgés, les diabétiques ou les patients azotémiques ou si on soupçonne une myélomatose. On recommande la prudence dans les cas d'insuffisance cardiaque globale ou d'insuffisance rénale. Dans tous les cas, il convient de surveiller étroitement l'état clinique et la fonction rénale du patient.

Étant donné la possibilité d'un arrêt temporaire de la production d'urine, on recommande d'attendre au moins 48 heures avant de répéter une urographie excrétrice chez les patients présentant une réduction unilatérale ou bilatérale de la fonction rénale.

Tomodensitométrie à haut contraste

Dans les cas où la barrière hémato-encéphalique est ou pourrait être rompue, il convient de peser soigneusement les avantages et les risques de l'utilisation d'un produit opacifiant en raison de la probabilité accrue de complications neurologiques.

La décision d'utiliser un contraste élevé doit reposer sur une évaluation soignée des résultats des examens cliniques, radiologiques et tomodensitométriques sans accentuation du contraste, d'une part parce que ces examens peuvent fournir des renseignements diagnostiques suffisants et d'autre part parce qu'une accentuation du contraste s'accompagne d'un risque et peut obscurcir certaines lésions et accroître l'exposition aux rayonnements ionisants. Les examens tomodensitométriques à haut contraste par voie intraveineuse de la tête effectués dans les 24 heures suivant une myélographie peuvent donner des résultats faux du fait de l'entrée du produit de contraste dans le cerveau à partir des espaces de LCR voisins. Si la tomodensitométrie du cerveau par voie intraveineuse est indiquée, elle doit avoir lieu avant une myélographie ou 24 heures au minimum après.

L'opacification du vermis inférieur après l'administration d'un produit de contraste peut se traduire par un diagnostic faussement positif chez des sujets normaux.

Durant la grossesse

Aucune étude ne porte sur l'utilisation de VISIPAQUE (iodixanol) chez la femme enceinte. On a effectué des études de reproduction chez le rat et chez le lapin en utilisant des doses égales à 1,6 fois au maximum (facteur cumulatif de 20) la dose maximale recommandée chez l'humain. Aucune baisse de fertilité ni aucune lésion foetale ne sont attribuables à l'iodixanol.

Les conclusions des études de reproduction chez l'animal ne s'appliquent pas nécessairement à l'humain. Par conséquent, il convient de n'utiliser VISIPAQUE durant la grossesse que si les avantages pour la mère l'emportent clairement sur les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore jusqu'à quel point l'iodixanol est sécrété dans le lait maternel. Si l'utilisation de VISIPAQUE s'avère nécessaire, on recommande d'arrêter l'allaitement pendant au moins 48 heures après l'administration de VISIPAQUE.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de VISIPAQUE chez les enfants ne sont pas établies.

Interactions médicamenteuses

Retarder de 48 heures l'administration des produits de contraste hydrosolubles aux patients souffrant de troubles hépatiques ou biliaires qui ont reçu récemment des produits cholécystographiques, car on signale dans la littérature des cas toxicité rénale chez des patients ayant reçu des produits de contraste conventionnels.

La documentation récente signale que des patients prenant des inhibiteurs bêta-adrénergiques sont plus susceptibles de réactions indésirables graves aux produits de contraste. En outre, les réactions allergiques et anaphylactoïdes sont plus difficiles à traiter chez ces patients. L'épinéphrine doit être administrée avec précaution parce qu'elle risque de ne pas avoir les effets habituels. D'une part, il peut être nécessaire d'administrer des doses plus élevées pour surmonter le broncho-spasme et, d'autre part, ces doses peuvent s'accompagner d'une stimulation alpha-adrénergique excessive, d'hypertension, de bradycardie reflex et de bloc cardiaque, avec la potentialisation possible d'un broncho-

spasme. Comme solution de rechange à l'utilisation de doses élevées d'épinéphrine, on peut administrer des soins de soutien vigoureux, par exemple des liquides et l'utilisation d'agonistes bêta, en particulier le salbutamol ou l'isoprotérénol parentéral, pour surmonter le broncho-spasme et la norépinéphrine pour maîtriser l'hypotension.

L'anesthésie générale peut être indiquée pour l'exécution de certains examens chez des adultes sélectionnés. Toutefois, on signale une incidence plus élevée de réactions indésirables après l'administration de produits de contraste chez des patients anesthésiés. Ce fait peut être attribué, soit à l'incapacité du patient à identifier des symptômes désagréables, soit à l'effet hypotenseur de l'anesthésie, qui peut réduire le débit cardiaque et accroître la durée d'exposition au produit de contraste.

L'addition d'un agent inotrope à des produits de contraste peut provoquer une réponse dépressive paradoxale, qui peut être néfaste pour le myocarde ischémique.

On ne doit pas mélanger les produits de contraste avec d'autres médicaments dans la même seringue.

Effets sur les analyses de laboratoire

Les études de fixation de l'iode radioactif doivent être effectuées avant l'administration de VISIPAQUE (iodixanol).

VISIPAQUE fausse les mesures de densité par la méthode Multistix™ et peut produire des résultats faussement positifs pour les protéines dans l'urine mesurées par cette méthode. Par contre, la méthode du bleu de Coomassie donne des résultats exacts pour la mesure des protéines dans l'urine en présence de VISIPAQUE. Si on obtient avec Multistix un

résultat positif cliniquement pertinent, utiliser la méthode du bleu de Coomassie pour confirmer la présence de protéines.

Lors d'études *in vitro*, les résultats négatifs des mesures de protéines dans l'urine humaine par la méthode Multistix sont devenus faussement positifs quand on a ajouté de l'iodixanol.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles des produits non ioniques sont ceux observés lors de l'administration parentérale de tout produit de contraste iodé. On doit donc surveiller les patients avec le même soin pour déceler les réactions indésirables, que le produit soit ionique ou non ionique. Il est important de disposer du matériel adéquat et du personnel approprié pour pouvoir intervenir en cas de réaction grave.

Les effets secondaires de VISIPAQUE (iodixanol) sont habituellement légers à modérés et de courte durée, disparaissant spontanément sans traitement. Cependant, on a signalé des cas de réactions graves et même mortelles à l'administration de produits de contraste iodés.

La plupart des effets secondaires se produisent tôt après l'administration du produit de contraste, mais certaines réactions indésirables peuvent apparaître tardivement et durer assez longtemps.

La fréquence des effets secondaires des produits de contraste chez les patients qui ont des antécédents d'allergie est deux fois plus élevée que dans la population générale. Les patients ayant des antécédents de réactions indésirables à un produit de contraste sont

trois fois plus susceptibles de telles réactions que les autres patients. La sensibilité au produit de contraste ne semble toutefois pas augmenter avec le nombre d'examens.

L'injection d'un produit de contraste s'accompagne fréquemment d'une sensation de chaleur et d'une douleur, en particulier dans le cas de l'artériographie périphérique. On a constaté que l'injection de VISIPAQUE s'accompagnait de sensations désagréables moins souvent que l'injection de produits de contraste non ioniques utilisés comme témoins.

Les effets secondaires suivants ont été signalés durant des essais cliniques portant sur plus de 2100 patients, dont 1246 ont reçu VISIPAQUE. La liste comprend toutes les réactions signalées à la suite de l'administration de VISIPAQUE, qu'elles soient attribuables au produit ou à l'examen. Les effets secondaires les plus fréquents, observés chez 1 à 3,4 % des patients, étaient la perversion du goût (3,4 %), les nausées (2,8 %), les vertiges (2,4 %), les céphalées (2,3 %), les éruptions cutanées et érythémateuses (2,1%), le prurit (1,6 %), les douleurs thoraciques (1,1 %) et le scotome (1,1 %).

Les effets secondaires suivants ont été observés chez moins de 1 % des patients. Ils sont listés en ordre de fréquence décroissante. (Cependant, les effets nettement plus graves sont indiqués avant les autres dans chaque catégorie, indépendamment de la fréquence).

- Au point d'injection : douleur, réaction, inflammation.
- Organisme dans son ensemble : pseudopolyarthrite rhizomélique, syncope, douleurs thoraciques précordiales, dorsalgie, oedème, douleur, fatigue, malaise, frissons, oedème périphérique, fièvre.
- Effets cardio-vasculaires généraux : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, angine de poitrine.

- Fréquence et rythme cardiaques : bradycardie, extrasystoles, fibrillation auriculaire.
- Systemes nerveux central et périphérique : amnésie, anosognosie visuelle, convulsions, stupeur, paresthésie, perturbation sensorielle, étourdissements, migraine, hypo-esthésie, crampes dans les jambes.
- Appareil digestif : vomissements, diarrhées, sécheresse buccale, dyspepsie, douleurs abdominales, augmentation de la salivation, oesophagite.
- Ouïe et effets vestibulaires : maux d'oreilles, tinnitus, perte d'audition.
- Plaquettes, saignement et coagulation : hématome.
- Effets mentaux : confusion, insomnie, nervosité, somnolence, agitation, anxiété, dépression.
- Appareil respiratoire : pharyngite, rhinite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, oedème pulmonaire, dyspnée, bronchite, asthme.
- Sensibilité : oedème pharyngien, oedème du visage, oedème péri-orbital, urticaire, hypotension.
- Peau et annexes : transpiration accrue, peau sèche.
- Sens spéciaux : parosmie.
- Appareil urinaire : infection des voies urinaires, anomalies de la fonction rénale, hématurie, augmentation de l'azote uréique du sang.
- Effets vasculaires (extracardiaques) : bouffées de chaleur, ischémie périphérique, trouble cérébrovasculaire.
- Vision : vision anormale, conjonctivite, diplopie.

Effets secondaires de fréquence accrue pour certaines indications

Pour certains examens, la fréquence de certaines réactions indésirables est supérieure à la fréquence moyenne pour l'ensemble des examens. Voici les effets cliniquement

pertinents observés avec une fréquence accrue, par indication :

Artériographie cérébrale

- Systèmes nerveux central et périphérique : vertiges (28,3 %), scotome (12,3 %), céphalées (11,3 %), perturbations sensorielles (6,6 %)
- Appareil digestif : nausées (5,7 %)
- Effets mentaux : confusion (3,8%)

Tomodensitométrie du corps

- Systèmes nerveux central et périphérique : céphalées (5,1 %)
- Appareil digestif : nausées (5,1 %)
- Peau et annexes : éruption cutanée (6,1 %), prurit (4,2 %)
- Sens spéciaux : perversion du goût (14,9 %)

Tomodensitométrie de la tête

- Sens spéciaux : parosmie (3,0 %)

Phlébographie

- Organisme dans l'ensemble : douleurs thoraciques (4,3 %)

TRAITEMENT DES EFFETS SECONDAIRES DES PRODUITS DE CONTRASTE

L'injection des produits de contraste doit être faite uniquement par des médecins connaissant bien le traitement d'urgence de toutes les réactions indésirables à ces produits. L'aide d'autres spécialistes qualifiés, cardiologues, internistes, anesthésistes, est nécessaire en cas de réactions graves.

On trouvera ci-dessous des directives générales pour le traitement des réactions indésirables. Il ne s'agit pas d'un manuel complet de traitement des réactions indésirables aux produits de contraste ou de réanimation cardiorespiratoire. Le médecin doit consulter les ouvrages appropriés à ce sujet.

En outre, les établissements ou les praticiens suivent déjà des protocoles appropriés et les circonstances peuvent imposer des mesures supplémentaires ou différentes.

Réactions allergiques mineures : (si nécessaire)

L'administration intraveineuse ou intramusculaire d'un antihistaminique tel que le chlorhydrate de diphenhydramine (25 à 50 mg) suffit généralement (contre-indiqué cependant chez les épileptiques). À cause de la somnolence qui en résulte, il est essentiel de veiller à ce que le patient en consultation externe retourne chez lui accompagné et qu'il ne conduise pas lui-même.

Réactions majeures ou qui menacent la vie du patient :

Une réaction majeure peut se manifester par des signes ou des symptômes de collapsus cardio-vasculaire, des difficultés respiratoires graves et un dysfonctionnement du système nerveux. Des convulsions, le coma et l'arrêt cardio-respiratoire peuvent s'ensuivre.

Instituer les mesures suivantes :

1. Commencer le traitement d'urgence immédiatement, en surveillant attentivement les signes vitaux.
2. Faire venir d'urgence l'équipe de réanimation, mais ne pas laisser le patient seul.

3. S'assurer que les voies respiratoires sont dégagées, veiller à ce que le malade n'aspire pas des matières régurgitées.
4. Pratiquer la respiration artificielle si le patient ne respire plus.
5. Administrer de l'oxygène au besoin.
6. En cas d'arrêt cardiaque, commencer le massage cardiaque externe.
7. Préparer la voie à un traitement intraveineux en commençant la perfusion d'une solution appropriée (5% de dextrose dans l'eau).
8. Administrer judicieusement les médicaments requis par la nature et la gravité de la réaction. Une surveillance étroite est indispensable pour déceler toute réaction indésirable aux médicaments administrés.
 - hydrocortisone soluble (500 à 1000 mg i.v.) pour toutes les réactions allergiques ou anaphylactiques aiguës.
 - épinéphrine (solution à 1:1000) (en cas d'anoxie, peut occasionner une fibrillation ventriculaire - ATTENTION aux patients qui prennent des inhibiteurs β -adrénergiques - voir les Précautions).
 - 0,2 à 0,4 mL par voie sous-cutanée pour les réactions allergiques graves.
 - en cas d'extrême urgence, on peut administrer l'épinéphrine (diluée de façon appropriée) par voie intraveineuse à raison de 0,1 mL à la minute, jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Ne pas dépasser 0,4 mL.
 - en cas d'arrêt cardiaque, on peut injecter 0,1 à 0,2 mL d'épinéphrine (diluée de façon appropriée) directement dans le coeur.
 - En cas d'hypotension (surveiller étroitement la pression artérielle) :
 - chlorhydrate de phényléphrine 0,1 - 0,5 mg dilué de façon

appropriée, administré lentement par injection intraveineuse lente ou perfusion.

ou

- 4 mL de bitartrate de norépinéphrine à 0,2 % dans 1000 mL de solution de dextrose à 5 %, administrée par perfusion lente.
- Solution de bicarbonate de sodium à 5 % : 50 mL i.v. aux dix minutes pour combattre l'acidose post-arrêt cardiaque.
- 0,4 à 0,6 mg d'atropine par voie intraveineuse pour augmenter la fréquence cardiaque en cas de bradycardie sinusale. Peut inverser un bloc de 2^e ou de 3^e degré.

- POUR MAÎTRISER DES CONVULSIONS :

- INJECTION INTRAVEINEUSE LENTE DE 5 À 10 MG DE DIAZÉPAM, EN AJUSTANT LA DOSE EN FONCTION DE LA RÉPONSE DU PATIENT.

OU

- INJECTION INTRAVEINEUSE OU INTRAMUSCULAIRE DE PHÉNOBARBITAL SODIQUE à vitesse n'excédant pas 30 à 60 mg/minute. Une dose totale de 200 à 300 mg peut s'avérer nécessaire, selon la réponse du patient. Le traitement peut être répété après six heures au besoin.

9. Une défibrillation, l'administration d'anti-arythmiques et des mesures d'urgence et des médicaments supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires.
10. Transfert du patient en unité de soins intensifs dès que possible pour mise

sous surveillance et traitement.

Surdosage

Les effets secondaires d'un surdosage de produit de contraste iodé mettent en danger la vie du patient. Ils touchent surtout les appareils respiratoire et cardio-vasculaire. Entre autres symptômes : cyanose, oedème, bradycardie, acidose, hémorragie pulmonaire, convulsions, coma et arrêt cardiaque. Les symptômes de surdosage apparaissent habituellement entre 10 minutes et quelques heures après l'injection du produit. Le traitement d'un surdosage est axé sur le soutien de toutes les fonctions vitales et l'institution rapide d'un traitement symptomatique.

La dose létale minimale de VISIPAQUE (iodixanol) administré par voie intraveineuse à des rats adultes est 14 g l/kg environ (plus de 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

AVANT L'UTILISATION, ON DOIT EXAMINER ATTENTIVEMENT CHAQUE CONTENANT DE VISIPAQUE (iodixanol) ET LE METTRE AU REBUT SI ON CONSTATE UNE DÉCOLORATION OU LA PRÉSENCE DE PARTICULES. VISIPAQUE DOIT ÊTRE INJECTÉ À UNE TEMPÉRATURE VOISINE DE LA TEMPÉRATURE DU CORPS ET UTILISÉ DÈS LA RUPTURE DU SCEAU DU CONTENANT. TRANSFÉRER VISIPAQUE DU CONTENANT ORIGINAL À D'AUTRES SYSTÈMES D'ADMINISTRATION IMMÉDIATEMENT AVANT L'UTILISATION; NE PAS LE MÉLANGER À D'AUTRES MÉDICAMENTS. JETER TOUTE PORTION INUTILISÉE. PROTÉGER LES

CONTENANTS DE VISIPAQUE DE L'EXPOSITION À LA LUMIÈRE. LES SERINGUES, LES AIGUILLES ET LES CATHÉTERS DOIVENT ÊTRE LIBRES DE SANG ASPIRÉ POUR ÉVITER LA COAGULATION AU CONTACT PROLONGÉ.

Individualiser soigneusement la combinaison de volume et de concentration de VISIPAQUE à utiliser en fonction de facteurs tels que l'âge, le poids corporel, le diamètre du vaisseau, le débit de sang dans le vaisseau, l'indication d'examen et le moment prévu pour la radiographie ou la tomodensitométrie. D'autres facteurs doivent être pris en considération: pathologie anticipée, degré et ampleur de l'opacification requise, structure ou zone à examiner, processus pathologiques affectant le patient, matériel disponible et technique utilisée.

On doit adopter une technique stérile pour tous les examens comportant des injections d'un produit de contraste dans le système vasculaire. Le retrait du produit de contraste de son contenant doit avoir lieu dans des conditions aseptiques avec un matériel stérile.

Tableau posologique

Voie intra-artérielle*	Concentration (mg I/mL)	Dose unique habituellement recommandée (mL)	Dose totale maximale pour l'examen (mL)
Angiocardiographie <ul style="list-style-type: none"> . Ventricule gauche . Artère coronaire gauche . Artère coronaire droite 	320	20 à 45 3 à 10 3 à 8	200
Artériographie cérébrale (A) Conventiennelle <ul style="list-style-type: none"> . Artère carotide . Artère vertébrale (b) Angiographie numérique (DSA) <ul style="list-style-type: none"> . Artère carotide . Artère vertébrale 	320	10 à 14 10 à 12 5 à 8 5 à 8	175 175
Artériographie périphérique (A) Conventiennelle <ul style="list-style-type: none"> . Aortographie . Collatérales aorto-fémorales . Artères périphériques (B) Angiographie numérique (DSA) <ul style="list-style-type: none"> . Aortographie/collatérales aorto-fémorales . Artères périphériques 	320	30 à 60 20 à 90 15 à 30 6 à 15 3 à 15	250 250
Artériographie viscérale (A) Conventiennelle <ul style="list-style-type: none"> . Aortographie, collatérales comprises . Principales branches de l'aorte . Artères rénales (B) Angiographie numérique (DSA) <ul style="list-style-type: none"> . Aortographie, collatérales comprises . Branches principales de l'aorte (C) Angiographie numérique (DSA) abdominale <ul style="list-style-type: none"> . Aortographie . Branches principales de l'aorte . Artères rénales 	320 320 270	30 à 70 10 à 70 8 à 18 10 à 50 2 à 10 20 à 50 5 à 30 10 à 25	250 250 250
<u>Voie intraveineuse</u>			
Urographie excrétrice	270, 320	1/kg (0,27 à 0,32 g I/kg)	100
Tomodensitométrie de la tête	270, 320	100	-
Tomodensitométrie du corps	270, 320	75 à 150	-
Phlébographie	270	50 à 150/extrémité**	-

* On peut répéter ces doses suivants les besoins, jusqu'au maximum indiqué pour l'examen.

** Le volume dépend du diamètre, du débit et de l'état du vaisseau d'injection, de la hauteur et de l'état du patient, ainsi que de la technique d'imagerie utilisée.

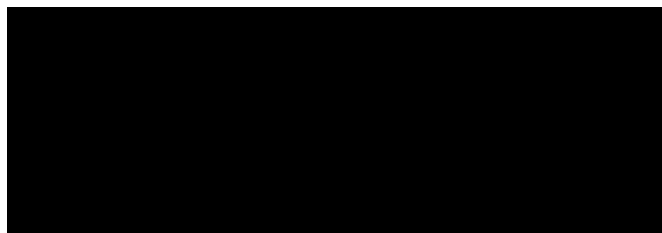
DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Nom de spécialité : Visipaque injectable

Nom commun : iodixanol

Nom chimique : 5,5'-((2-hydroxy-1,3-propanediyl)bis(acétylimino))bis(N,N'-bis(2,3-dihydroxypropyl)-2,4,6-triiodo-1,3-benzènedicarboxamide]

Formule structurelle:



Formule moléculaire : $C_{35}H_{44}I_6N_6O_{15}$

Masse moléculaire : 1550,20

Teneur en iode: 49,1 %

VISIPAQUE (iodixanol) se présente sous forme d'une solution stérile incolore ou jaune pâle, apyrogène. Il se décompose entre 221 et 244 °C. L'iodixanol ne manifeste pas de polymorphisme. Coefficients de partage : $9,0 \times 10^{-5}$ avec n-octanol/eau (1:1); $4,3 \times 10^{-2}$ avec n-butanol/eau (4:1).

Nom	Concentration	Concentration	Osmolalité (mosm/kg H ₂ O)	Viscosité (centipoises)		Poids spécifique
	en iodixanol (mg/mL)	en iode (mg l/mL)		20 °C	37°C	(g/mL) à 37 °C
VISIPAQUE 270	550	270	290	12,7	6,3	1,303
VISIPAQUE 320	652	320	290	26,6	11,8	1,356

Composition

Le produit contient du chlorure de sodium et du chlorure de calcium pour donner une solution isotonique. VISIPAQUE 270 (270 mg l/mL) contient 0,074 mg/mL de chlorure de calcium dihydraté et 1,87 mg/mL de chlorure de sodium et VISIPAQUE 320 (320 mg l/mL) contient 0,044 mg/mL de chlorure de calcium dihydraté et 1,11 mg/mL de chlorure de sodium. Il en résulte un rapport sodium/calcium équivalent à celui du sang pour les deux concentrations. En outre, chaque mL contient 1,2 mg de trométhamine et 0,1 mg d'édétate calcico-disodique; le pH est ajusté entre 6,8 et 7,7 par addition d'acide chlorhydrique à 22 °C. Toutes les solutions sont stérilisées à l'autoclave et ne contiennent aucun produit de conservation.

Recommandations pour l'entreposage

Protéger les flacons de VISIPAQUE de la lumière du jour et des rayons du soleil. Entreposer le produit dans une salle à température stabilisée entre 15 °C et 30 °C. VISIPAQUE peut être entreposé à 37 °C pendant un mois au maximum dans une étuve pour produits de contraste à circulation d'air.

Ne pas congeler. Le gel peut détruire l'herméticité des emballages. Ne pas utiliser le produit s'il a gelé par inadvertance.

FORMES POSOLOGIQUES DISPONIBLES

VISIPAQUE (iodixanol) injectable, 320 mg I/mL :

Flacons de 50 mL, boîtes de 10

Flacons de 100 mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL contenant 200 mL de liquide, boîtes de 10

VISIPAQUE (iodixanol) injectable, 270 mg I/mL :

Fioles de 50 mL, boîtes de 10

Flacons de 100 mL, boîtes de 10

Flacons de 250 mL contenant 200 mL de liquide, boîtes de 10

Études TOXICOLOGIQUES non cliniques

Type d'étude	Espèce animale	Nombre total d'animaux		Nombre de doses Voie (Taux)	Doses en g l/kg (concentration)	Résultats
		M	F			
Aiguë : Tolérance de la souris à l'administration intraveineuse.	Souris	20	20	1 IV (1 mL/min)	6,4, 12,8, 19,2 (320 mg l/mL)	DL ₅₀ aiguë mâles = 18,8 g l/kg females = 18,0 g l/kg Cause de mort : toxicité rénale. Effets : ataxie, dyspnée, mouvements spasmodiques, ptose et ↓ ou absence d'activité motrice.
Aiguë : Étude de toxicité aiguë.	Singe	12	0	1 IV (10 mL/min)	0,3, 1,0, 3,0 (320 mg l/mL)	Aucun mort. Vacuolisation fine minime des tubes proximaux des reins.
Doses répétées : Administration intraveineuse d'iodixanol à des rats pendant trois semaines, suivie d'une période de récupération de quatre semaines.	Rat	60	60	9 (3 par semaine) IV (1 à 2 mL/min)	0,5, 2,0, 4,0 (320 mg l/mL)	Vacuolisation des tubes proximaux des reins et de l'urothélium de la vessie liée à la dose, dans les deux cas partiellement réversible. Masse des reins ↑ à 2,0 et 4,0 g l/kg.
Doses répétées : Étude préliminaire - administration intraveineuse à des singes pendant deux semaines.	Singe	2	2	14 (1 par jour) IV	0,03, 0,1 (320 mg l/mL)	Aucun signe d'effet relié au traitement..
Doses répétées : Administration intraveineuse à des singes pendant quatre semaines avec période de récupération de quatre semaines.	Singe	16	16	28 (1 par jour) IV (10 mL/min)	0,1, 0,3, 1,0 (320 mg l/mL)	Vacuolisation fine minimale partiellement réversible des tubes proximaux des reins à toutes les doses.
Irritation : Irritation vasculaire aiguë chez le lapin.	Lapin	6	4	1 IV (bolus)	0,16 g l total (320 mg l/mL)	Non irritant.
Irritation : Irritation à l'administration intra-artérielle chez le lapin.	Lapin	6	6	1 IA (5 min)	0,32 (320 mg l/mL)	Non irritant.
Reproduction : fertilité et performance reproductive des rats et des rates.	Rat	112	96	M : 84 à 103 (Chaque jour, 9 semaines avant l'accouplement, -jour 20 de gestation) F : 22 à 41 [Chaque jour, 2 semaines avant l'accouplement, -jour 7 de gestation] (solution salée) IV (1 mL/min)	0,3, 1,0, 2,0 (320 mg l/mL)	Aucun effet sur les paramètres de reproduction. Niveau sans effet sur la rate gravide = 0,3 g l/kg Niveau sans effet sur le foetus en développement >2,0 g l/kg
Reproduction : Tératologie chez le lapin	Lapin	0	64	13 (chaque jour, jours 6 à 18 de la gestation) (Solution salée) IV	0,3, 1,0, 2,0 (320 mg l/mL)	Aucun effet tératogène ou effet indésirable sur les animaux F0 ou F1.

Études TOXICOLOGIQUES non cliniques

Type d'étude	Espèce animale	Nombre total d'animaux		Nombre de doses Voie (Taux)	Doses en g l/kg (concentration)	Résultats
		M	F			
Mutagenicité 1. Test d'Ames	<i>In vitro</i> (<i>S. typhimurium</i> ; 5 souches)	3 plaques par test		1 [Avec et sans activation métabolique] (4 témoins positifs) N/A	50, 150, 500 1500, 5000 µg l/plaque (320 mg l/mL)	Négatifs avec ou sans activation métabolique.
2. Essai de mutation cellulaire chez des mammifères en utilisant des cellules d'ovaire de hamster chinois/système de locus HPRT	<i>In vitro</i> (cellules d'ovaire de hamster chinois)	3 coupelles par test (200 cellules par coupelles)		1 [Avec et sans activation métabolique] (2 témoins positifs) N/A	N/A (1,2, 1,6, 2,0, 2,4, 2,8, 3,2 mg l/mL; préparées à partir de 320 mg l/mL)	Négatifs avec ou sans activation métabolique.
3. Analyse de chromosomes en métaphase obtenus à partir de cellules CHO cultivées <i>in vitro</i> et traitées avec de l'iodixanol	<i>In vitro</i> (cellules d'ovaire de hamster chinois)	200 cellules par test		1 [Avec et sans activation métabolique] (2 témoins positifs) N/A	(0,32, 1,6, 3,2 mg l/mL; préparée à partir de 320 mg l/mL)	Négatifs avec ou sans activation métabolique.
4. Test de micronoyau de souris	Souris	40	40	1 (témoin positif administré oralement et véhicule) IV	3.2 (320 mg l/mL)	Aucun signe de potentiel mutagénique ou de toxicité pour les cellules de la moelle osseuse.

IV = Intraveineux IA = intra-artériel

Études PHARMACOLOGIQUES non cliniques

Type d'étude	Espèce animale	Nombre total d'animaux		Nombre de doses Voie (Taux)	Doses en g l/kg (concentration)	Résultats
		M	F			
SNC : Effets sur le comportement et l'électroencéphalogramme	Lapin	4	0	4 [une semaine de récupération] IV (3 mL/min)	660, 2200, 6600 mg/kg (10 mL/kg)	Hyperventilation et dilatation des vaisseaux sanguins de l'oreille aux doses supérieures; légère activation EEG
SNC : Effets sur la barrière hémato-encéphalique; comparaison avec l'iothalamate, l'iohexol et l'iopentol	Lapin	50	0	1 IA (30 sec)	0,28 à 0,62 (diluée à 280 mg l/mL)	L'iodixanol n'a produit que des changements mineurs dans la barrière; extravasation moindre qu'avec l'iopentol et l'iohexol. L'iothalamate a causé une extravasation sévère.
SNC : Effets sur l'EEG et le comportement	Chien	0	12	1 IC (4 mL/min)	0,13 0,26 (320 mg l/mL)	Les effets de l'iodixanol sur l'EEG étaient plus marqués mais moins persistants que ceux de l'iopamidol; les effets de l'iodixanol sur le comportement étaient moins sévères et moins persistants.
Effets cardio-vasculaire : Effets sur la pression artérielle	Lapin	14	0	1 IV	2,4 (320 mg l/mL)	Aucun effet sur la pression artérielle.
Effets cardio-vasculaire : Comparaison des effets de l'iodixanol, de l'iopamidol, de l'ioxaglate et d'une solution salée lors d'injections intracoronariennes à gauche et à droite	Chien	Injection à droite 10 Injection à gauche 6		2 [15 ou 30 min d'intervalle] IA (0,4 mL/sec pendant 25 sec) 4 [À 15 min d'intervalle] IA (1 mL/sec pendant 5 sec)	1,6, 3,2 g l total (320 mg l/mL)	L'incidence de TV et de FV à l'injection à droite était similaire à celle de la solution salée et significativement inférieure à celles de l'iopamidol et de l'ioxaglate. Les changements de dP/dt et de pression dans le VG et de PS et PD moyennes après l'injection à gauche étaient similaires à ceux de la solution salée, sensiblement moindres que ceux de l'ioxaglate.
Effets cardio-vasculaires : Comparaison des effets hémodynamiques après injection intracoronarienne d'iodixanol, d'iohexol ou d'ioxaglate	Chien	9		2 [10 à 15 min d'intervalle] IA (3 mL/min)	6 mL au total par dose (320 mg l/mL, avec NaCl)	L'iodixanol était mieux toléré que l'iohexol et l'ioxaglate; ils ne provoquent tous que de petits changements dans les fonctions systolique et diastolique.
Effets cardio-vasculaires : Effets de quatre produits de contraste sur le débit fémoral après injection dans l'artère fémorale d'iodixanol, d'iopentol, d'iohexol, de métrizoate	Chien	12		8 [1 à chaque dose; 10 min d'intervalle] IA (3 ou 6 sec)	0,05, 0,1 (320 mg l/mL)	L'iodixanol a produit des augmentations de débit moindres.

Études PHARMACOLOGIQUES non cliniques

Type d'étude	Espèce animale	Nombre total d'animaux		Nombre de doses Voie (Taux)	Doses en g l/kg (concentration)	Résultats
		M	F			
Effets rénaux : Effets des produits de contraste sur la morphologie rénale	Rat	162	0	1 IV	1, 2, 5, 10 (320 mg l/mL)	Vacuolisation de l'épithélium des tubes contournés proximaux après les doses les plus hautes d'iodixanol, d'ioxaglate, d'iohexol, d'iopentol et d'iopamidol, dans l'ordre de sévérité décroissante. Aucune vacuolisation avec le diatrizoate. Ces doses élevées d'iopamidol, d'ioxaglate, d'iopentol et d'iohexol s'accompagnaient aussi d'une vacuolisation du parenchyme hépatique. Aucun effet n'a été observé à 5 g l/kg pour le diatrizoate, à 2 g l/kg pour l'iopamidol, l'iopentol ou l'iohexol, à 1 g l/kg pour l'ioxaglate et à moins de 1 g l/kg pour l'iodixanol.
Effets rénaux : Effets sur la vacuolisation des tubes urinaires	Singe	4	0	1 IV (10 mL/kg par min)	2,4, 3,6, 4,8 (320 mg l/mL)	Vacuolisation des tubes contournés proximaux 24 heures après une dose de 3,6 g l/kg. Aucune vacuole à la biopsie, deux semaines après l'administration.
Effets rénaux : Effets sur la vacuolisation des tubes urinaires	Singe	15	0	1 IV (10 mL/min)	1,2, 3,6 (320 mg l/mL)	Vacuolisation des tubes contournés proximaux liée au composé, réversible en moins de sept semaines.
Effets rénaux : Effets sur les rats néphrectomisés d'un côté	Rat	24	0	1 IV (1 mL/min)	2,0 (320 mg l/mL)	L'iodixanol n'a pas eu d'effet sur la fonction rénale selon les concentrations d'urée sérique et de créatinine.
Effets rénaux : Effets sur la fonction des reins de doses élevées	Lapin	6		1 IV (10 mL/min)	7,3, 7,5, 8,6, 10,5 (370 mg l/mL)	Aucun changement dans la fonction des reins à toutes les doses, sauf 10,5 g l/kg.
Sang : Effets de quatre produits de contraste non ionique sur les hématies <i>in vitro</i> agrégation	<i>In vitro</i> (Sang humain)	5 échantillons par concentration et volume		1 N/A	Rapport volume 2, 20, 50 % [sang] (original : 350 mg l/mL) Isotonique : 121 mg l/mL)	Tous les agents ont fait baisser l'agrégation des hématies, sans différence entre eux.
Sang : Effets de trois produits de contraste sur la production <i>in vitro</i> de thrombine dans le sang humain (iodixanol, iohexol, iopamidol)	In vitro (Sang humain)	7 échantillons par essai		N/A N/A	5 mL par tube (320 mg l/mL)	La formation de thrombine était moins inhibée par l'iodixanol que par l'iohexol et l'iopamidol.

IV = Intraveineux

IC = Intracisternal

IA = Intra-artériel

Études PHARMACOCINÉTIQUES non cliniques

Type d'étude	Espèce animale	Nombre total d'animaux		Nombre de doses Voie (Taux)	Doses en g l/kg (concentration)	Résultats
		M	F			
Pharmacocinétique après une dose unique d'iodixanol - [¹²⁵ I]	Rat	20	0	1 (Aucun) IV (2 mL/min)	0,2 (15 mg l/mL)	Demi-vie = 25,4 ± 1,9 min. Aucun métabolite détecté dans la bile (limite < 0,3 %).
Pharmacocinétique après perfusion d'une forte dose unique de métrizoate, de diatrizoate, de métrizamide, d'ioxaglate, d'iodixanol, d'iopentol et d'iohexol à des lapins	Lapin	203		1 (iohexol à 0,5 et 1,0 g l/kg) IV (-1 mL/min)	12,5 (280 mg l/mL)	Demi-vie = 83 min Clairance = 30 mL/min.m ² Vol. de dist. = 0,42 L/kg Les valeurs étaient similaires à celles des doses élevées d'iopentol et d'iohexol, mais la demi-vie était nettement plus longue que pour l'iohexol à 1,0 g l/kg (43 min).
Excrétion : sort et disponibilité systémique de l'iodixanol chez les chiens après administration intraveineuse et intracisternale	Chien	0	6	2 (séparées par deux semaines de rinçage) IV, IC (4 mL/min)	0,128 (320 mg l/ml)	Après administration IV, 89,9 % de la dose était récupérés dans l'urine. Après administration IC, 82,8 % de la radioactivité administrée était récupérés dans l'urine.
Pharmacocinétique après une dose unique d'iodixanol - [¹²⁵ I] chez le singe	Singe	12	0	1 (aucun) IV (10 mL/min)	0,3 1,0, 3,0 (320 mg l/mL)	Demi-vie = 76 min Clairance = 8,62 mL/min Vol. de dist. = 0,32 L/kg 85 % de la radioactivité administrée ont été excrétés dans l'urine dans les 24 h et 1 % seulement dans les selles; 0,05 % à 1,54 % de la radioactivité administrée était présent dans les reins à 24 h.

IV = Intraveineux

IC = Intracisternal

IA = Intra-artériel

BIBLIOGRAPHIEÉtudes chez l'animal

1. Klow NE, Martensen E, Refsum H. Left ventricular systolic and diastolic function during coronary arteriography before and after acute left ventricular failure in dogs: a comparison between iodixanol, iohexol and ioxaglate. Acta Radiol 1991; 32: 124-9.
2. Almen T. Effects of iodixanol, iopentol, iohexol and metrizoate on femoral blood flow after injection into the femoral artery of the dog. Acta Radiol 1987; Suppl. 370: 69-72.
3. Sunnegardh O, Hietala S-O, Holtz E. Systemic, pulmonary and renal haemodynamic and renal morphologic effects of intravenously infused iodixanol: a study in the pig of a new iso-osmolar contrast medium. Acta Radiol 1990; 31: 513-18.

Études cliniques

4. Svaland MG, Haider T, Langseth-Manrique K, Andrew, E and Hals, PA. Human pharmacokinetics of iodixanol. Invest Radiol 1992; 27: 130-3.
5. Jakobsen JA, Lundby B, Kristoffersen DT, Borch KW, Hald JK and Berg KJ. Evaluation of renal function with delayed CT after injection of non-ionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers. Radiology 1992; 182: 419-424.
6. Bolstad B, Borch KW, Grynne BH, Lundby B, Nossen JO, Kloster YF, Kristoffersen DT and Andrew A. Safety and tolerability of iodixanol. A dimeric, non-ionic contrast medium: An emphasis on European clinical phases I and II. Invest Radiol 1991; 26: 201-4.
7. Jorgensen NP, Nossen JO, Borch KW, Kristiansen AB, Kristoffersen DT, Lundby B and Theodorsen L. Safety and tolerability of iodixanol in healthy volunteers with reference to two monomeric x-ray contrast media. Eur J Radiol 1992; 15: 252-7.
8. Klow NE, Levorstad K, Berg KJ, Brodahl U, Endresen K, Kristoffersen DT, Laake B, Simonsen S, Tofte AJ, and Lundby, B. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease. Tolerability, cardiac and renal effects. Acta Radiol 1993; 34: 72-7.
9. Albrechtsson U, Larusdottier H, Norgren L and Lundby B. Iodixanol - a new non-ionic dimer - in aortofemoral angiography. Acta Radiol 1992; 33: 1-3.
10. Pugh ND, Sissons GRJ, Ruttley MST, Berg KJ, Nossen JO and Eide H. Iodixanol in femoral arteriography (phase III) - a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide. Clin Radiol 1993; 47: 96-9.