

GE Healthcare

CONÇU POUR PROTÉGER

ISO-OSMOLAIRE
VISIPAQUE™
(IODIXANOL)



1. Nom, adresse et raison sociale de l'établissement pharmaceutique : CYCLOPHARMA S.A Lot 84, Zone Industrielle de Oulad Salah, Bouskoura, CASABLANCA. MAROC. 2. Numéro et date de l'autorisation d'exercer de la pharmacien responsable : Autorisation de Monsieur Brahim ZOUBIR comme Pharmacien Responsable des laboratoires CYCLOPHARMA n° 8/14 en date du 30/01/2014. **3. Nom et adresse du laboratoire commettant :** GE Healthcare Ireland, IDA Business Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Irlande. **4. Dénomination spéciale :** VISIPAQUE 270 mg l/ml, solution injectable. VISIPAQUE 320 mg l/ml, solution injectable. **5. Dénomination commune internationale :** IODIXANOL. **6. Forme pharmaceutique et contenance :** Solution injectable, dosée à 270 mg/l/ml, flacon de 50 ml et 100 ml. Solution injectable, dosée à 320 mg/l/ml, flacon 50 ml et 100 ml. **7. Composition :** Iodixanol 55,00 g, Quantité correspondant à Iode 27,00 g, Osmolalité à 37°C: 290 mOsm/Kg H₂O, Viscosité à 20°C: 11,3 mPas, à 37°C: 5,8 m Pas. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **8. Indications thérapeutiques :** Ce médicament est à usage diagnostique uniquement : • angiographie cardiaque, • artériographie périphérique, cérébrale ou abdominale, • urographie, • phlébographie, • tomodensitométrie, • myélographie lombaire, thoracique et cervicale, • arthrographie, • hystérosalpingographie, • examen du tractus gastro-intestinal. **9. Contre-indications :** • Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir rubrique 4.8) à l'injection du produit de contraste iodé (Visipaque), • Insuffisance cardiaque décompensée en injection systémique (ne concerne que les produits ioniques de haute osmolalité), • Thyrotoxicose manifeste, • Hystérosalpingographie en cas de grossesse, • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **10. Mises en garde et précautions d'emploi :** • Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. • Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles : a) l'administration par certaines voies particulières (artérielle, biliaire, intrathoracale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable : des effets systémiques peuvent être observés. b) l'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée; elle est totale et rapide en cas de perforation dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent : • Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales. • Les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal. 10.1. Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés : 10.1.1. Mises en garde spéciales : Les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. Plusieurs mécanismes ont été évoqués : • toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires, • action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires, • allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste Visipaque (anaphylaxie). • réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées). Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de ré-administration du même, ou éventuellement d'un autre, PCI et sont donc considérés comme sujets à risque. Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 4.4.1.2.5.) Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. 10.1.2. Précautions d'Emploi : 10.1.2.1. Intolérance au PCI : Avant l'examen : • identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un PCI). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer : • une surveillance médicale • le maintien d'une voie d'abord veineuse. Après l'examen : • Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai. • Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (voir rubrique 4.8). 10.1.2.2. Insuffisance rénale : Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les mêmes que pour les autres produits de contraste iodés même si une étude a estimé, chez des diabétiques avec insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 ml/min), que le risque de développer une néphropathie induite après injection intra artérielle est moindre avec l'iodixanol (voir rubrique 5.1). Ces mesures sont : • identifier les patients à risque: patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux. • hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant, • éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques, • respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale. • prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. 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. Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée. 10.1.2.3. Insuffisance hépatique : Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste. 10.1.2.4. Asthme : L'équilibration de l'asthme est recommandée avant injection d'un PCI. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. 10.1.2.5. Dysthyroïdie : A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. 10.1.2.6. Maladies cardiovasculaires sévères : En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'œdème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du PCI. 10.1.2.7. Troubles du système nerveux central : Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas, en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracranienne récente, un œdème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice). • en cas d'utilisation par voie intra artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. 10.1.2.8. Phéochromocytome : Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. 10.1.2.9. Myasthénie : L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. 10.1.2.10. Majoration des effets secondaires : Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation. 10.2. Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable : 10.2.1. Spécialités administrables par voie intra utérine : Contre-indications : Grossesse dans l'hystérosalpingographie. Précautions d'emploi : Par l'interrogatoire et par des mesures appropriées, rechercher systématiquement chez la femme en âge de procréer l'éventualité d'une grossesse. L'exposition aux rayons X des voies génitales féminines doit faire l'objet d'une évaluation attentive du rapport bénéfice / risque. En cas d'inflammation ou d'infection pelvienne aiguë, l'hystérosalpingographie ne peut être réalisée, qu'après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. 10.2.2. Spécialités injectables par voie intrathoracale : Précautions d'emploi : L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatorenale. Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher. 10.2.3. Spécialités administrables per os ou par voie intra rectale : Contre-indications : En cas de suspicion de fistule œso-bronchique ou de risque de fausse route, les produits de contraste monomères ioniques hyper-osmolaires sont contre indiqués en raison du risque de survenue d'un œdème intra-alvéolaire. Mises en garde spéciales : Si la muqueuse digestive est normale, la diffusion systémique du produit de contraste iodé est en principe trop faible pour provoquer des effets systémiques dose dépendants. Il n'en est pas de même si la paroi digestive est lésée, et en cas de perforation, le risque d'effets indésirables est alors le même que celui d'une administration par voie générale. Une faible diffusion systémique n'exclut pas la possibilité de survenue de réaction allergique. Ces réactions sont imprévisibles, mais plus fréquentes chez les patients qui ont présenté une sensibilité particulière lors d'un examen antérieur à l'aide d'un produit iodé. Les explorations thyroïdiennes étant perturbées par les produits iodés, il convient de les réaliser avant l'exploration radiologique. Précautions d'emploi : L'apparition d'une diarrhée peut entraîner une déshydratation, notamment chez l'enfant et surtout le nourrisson. Il convient de veiller à la rééquilibration hydro électrolytique chez le sujet déshydraté. 10.2.4. Pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (PRE) : en cas de pancréatite aiguë, sauf lorsqu'il y a une indication de sphinctérotomie. **11. Posologie usuelle :** La dose peut varier selon le type d'examen et la technique utilisée et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du patient. Le produit peut être utilisé en administration intra-artérielle, intraveineuse, intrathoracale et intracavitaire ou par voie orale ou rectale. La posologie moyenne recommandée est : Indication/examen : Administration intra-artérielle : Artériographie : cérébrale sélective : 5-10 ml par inj. Aortographie : 40-60 ml par inj. Périphérique : 30-60 ml par inj. viscérale sélective (i.a. numérisée) : 10-40 ml par inj. Angiocardiographie : Enfant : Dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (la dose maximale recommandée est de 10 ml/kg). Administration intraveineuse : Urographie : Adulte : 40/80 ml(1). Enfant : < 7 kg : 2-4 ml/Kg. > 7 kg : 2-3 ml/Kg. Dépend de l'âge, du poids et de la pathologie (max. 50 ml). Phlébographie : 50-150 ml/jambe. Tomodensitométrie : Adulte : Tomodensitométrie cérébrale : 50-150 ml. Tomodensitométrie corps entier : 75-150 ml. Enfant: Tomodensitométrie cérébrale et corps entier : 2-3 ml/Kg jusqu'à 50 ml (dans de rares cas jusqu'à 150 ml). Administration intrathoracale : Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire) : 10-12 ml(2). Myélographie cervicale (injection lombaire ou cervicale) : 10-12 ml(2). Administration intracavitaire : Arthrographie : 1-15 ml. Hystérosalpingographie : 5-10 ml La dose recommandée peut être dépassée en cas par ex. de reflux dans la cavité utérine (une dose allant jusqu'à 40 ml a été étudiée). Examen du tractus gastro-intestinal : Administration par voie orale : Enfant : 5 ml/kg p.c. 10-240 ml ont été étudiés. Administration rectale : Enfant : 30-400 ml ont été étudiés. (1) Des posologies supérieures peuvent être utilisées pour l'urographie à dose élevée. (2) Une dose totale de 3,2 g d'iode ne doit pas être dépassée, afin de minimiser l'apparition d'éventuels effets indésirables. **12. Mode et voie d'administration :** Voir rubrique 11. **13. Effets secondaires :** Un effet indésirable est dit : • très fréquent si la fréquence est $\geq 10\%$; • fréquent si la fréquence est $\geq 1\%$ 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 $< 0,01\%$. **13.1. Réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité :** Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoides, pouvant aller jusqu'au décès regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants : Cutané-œdème muqueux (peu fréquents) : • 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. Respiratoires (rares) Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire. Cardio-vasculaires (très rares) Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque. Autres manifestations (peu fréquentes) Nausées, vomissements, douleurs abdominales. **13.2. Autres effets indésirables :** Cardiovasculaires (rares) : • 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. Neurosensoriels (peu fréquents) : • 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, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires) troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma. • Voie intrathoracale, 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. Digestifs (peu fréquents) : • Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût. • Autres effets indésirables : • Nausées, vomissements, diarrhée surtout liés à l'administration par voie officielle digestive haute ou basse. • Augmentation de l'amylosémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE. Respiratoires (très rares) : • Œdème du poumon. Rénaux (très rares) (voir rubrique 4.4) : Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est rare. Thyroïdiens (très rares) (voir rubriques 4.4 et 4.5). Effets locaux (rares) : • Douleur et œdème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées. • Thrombophlébite. **14. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :** 14.1. Médicaments : + Metformine : Chez le diabétique (voir rubrique 4.4 Précautions d'emploi —Insuffisance rénale). + Radiopharmaceutiques : (voir rubrique 4.4) Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé. + Bêta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels; le médecin doit en être informé avant l'injection de PCI et disposer des moyens de réanimation. + Diurétiques : En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. + Interleukine 2 : Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse) : éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale. + Autres médicaments : Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathoracale de produit de contraste. 14.2. Autres formes d'interactions : Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate); il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen. **15. Grossesse et allaitement :** Embryotoxicité : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Fœtotoxicité : La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie fœtale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée. Mutagénicité et fertilité : Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement fœtal et post natal. **16. Surdosage :** En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée. **17. Propriétés pharmacodynamiques :** 17.1. Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Produit de contraste iodé, code ATC : V08AB09. (V = Divers). Ce médicament est un produit de contraste radiologique hexa-iodé, non ionique dimère, soluble dans l'eau. Ce médicament a une osmolalité égale à celle du sang total. Il est isotonique par rapport aux liquides biologiques normaux grâce à la présence d'électrolytes. Au cours d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, 129 patients présentant un diabète de type I ou II et une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine voisine de 50 ml/min) ont été analysés. Les résultats de cette étude comparant VISIPAQUE à un produit non ionique monomère (iohexol) ont montré que le risque de développer une néphropathie induite par le produit de contraste administré par voie artérielle est statistiquement significativement inférieur avec VISIPAQUE : • au cours des 3 jours suivant l'injection, l'augmentation de la créatininémie a été de 11,2 µmol/l sous VISIPAQUE vs 48,2 µmol/l avec le produit non ionique de basse osmolalité (p= 0,001). • 3% des patients ont présenté une augmentation de la créatininémie $\geq 44,2$ µmol/l sous VISIPAQUE (vs. 26% avec le produit non ionique de basse osmolalité, p = 0,002), • aucun des patients sous VISIPAQUE n'a présenté d'augmentation de la créatininémie $\geq 88,4$ µmol/l (vs. 15% avec le produit non ionique de basse osmolalité). Deux essais multicentriques prospectifs, randomisés, en double aveugle, ont inclus respectivement 815 et 1411 patients à risque élevé ou non de complications thrombotiques (angor instable, infarctus aigu, ischémie post-infarctus). Les résultats de ces études comparant VISIPAQUE à un produit ionique de basse osmolalité ne montrent pas de différence significative sur le nombre de patients ayant eu des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiaque, infarctus non fatal avec ou sans onde Q, accident vasculaire cérébral, accident artériel thromboembolique, occlusion coronaire aiguë, pontage coronaire non programmé, nouveau cathétérisme ou nouvelle angioplastie en urgence). 17.2. Propriétés pharmacocinétiques : L'iodixanol se distribue rapidement dans l'organisme, avec une demi-vie de distribution moyenne d'environ 21 minutes. Le volume apparent de distribution est du même ordre que celui du liquide extracellulaire (0,26 l/kg de poids corporel), ce qui indique que l'iodixanol se distribue exclusivement dans le compartiment extracellulaire. Aucun métabolite n'a été décelé. La fixation aux protéines est inférieure à 2%. La demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. L'iodixanol est principalement excrété par voie rénale. 17.3. Données de sécurité préclinique : Sans objet. **18. Effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines :** Sans objet. **19. Durée de stabilité et conditions de conservation :** 19.1. Durée de conservation : 3 ans. 19.2. Précautions particulières de conservation : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et des rayons ionisants. En conditionnement polypropylène de 50, et 100 mL, ce médicament peut être conservé pendant 1 mois à 37°C. 19.3. Nature et contenu de l'emballage extérieur : Flacon (polypropylène) de 50 mL rempli à 50 mL, bouchon (caoutchouc butyle chloré, polypropylène). Flacon (polypropylène) de 100 mL rempli à 100 mL, bouchon (caoutchouc butyle chloré, polypropylène). **20. Désignation des tableaux habituels (A, B, C) :** Liste I. Médicament soumis à prescription médicale.



CYCLOPHARMA



Distributeur

GE Healthcare