ISOVUE®
injection d'iopamidol

Monographie de produit



ISOVUE®

injection d'iopamidol, U.S.P.

CONTRASTE RADIOGRAPHIQUE NON IONIQUE

BRACCO

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS 5
1.1 ENFANTS 5
1.2 PERSONNES ÂGÉES 5
2 CONTRE-INDICATIONS 6
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6
4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES 6
4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE 7
4.3 [LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]
4.4 ADMINISTRATION 11
5 SURDOSAGE 12
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 13
7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES 19
7.1.1 FEMMES ENCEINTES 19
7.1.2 ALLAITEMENT 19
7.1.3 ENFANTS 20
7.1.4 PERSONNES ÂGÉES 20
8 EFFETS INDÉSIRABLES 20
8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES 20
8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES 23
8.3 [LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]
8.4 [LAISSÉ VIDE INTENTIONNELLEMENT]
8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ 25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 26
9.1 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES 26
9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 26
9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT–COMPORTEMENT 26
9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT–MÉDICAMENT 26
9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT–ALIMENT 27
9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT–PLANTE MÉDICINALE 27
9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT–TESTS DE LABORATOIRE 27
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
10.1 MODE D'ACTION 27
10.2 PHARMACODYNAMIE 28
10.3 PHARMACOCINÉTIQUE 31
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 32
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 32

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 33
14 ESSAIS CLINIQUES 34
14.1 CONCEPTION DE L'ESSAI ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE L'ÉTUDE 34
15 MICROBIOLOGIE 34
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 34

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 38

PARTIE I

RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ISOVUE[MD] (injection d'iopamidol) est indiqué pour :

MÉTHODES INTRAVASCULAIRES

Adultes

- Veinographie périphérique (phlébographie) (ISOVUE 200 (41 % p/v, 200 mg I/mL))
- Artériographie périphérique (ISOVUE 300 (6 1 % p/v, 300 mg I/mL))
- Artériographie cérébrale (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))
- Urographie excrétrice (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))
- Densification par voie intraveineuse lors des tomodensitométries de la tête (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))
- Densification par voie intraveineuse lors des tomodensitométries du corps (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL), ISOVUE 370 (76 % p/v, 370 mg I/mL))
- Coronarographie et ventriculographie gauche (ISOVUE 370 (76 % p/v, 370 mg I/mL))

MYÉLOGRAPHIE

Adultes

- Myélographie lombaire par injection lombaire (ISOVUE 200 (41 % p/v, 200 mg I/mL))

1.1 ENFANTS

Patients pédiatriques (0 à 18 ans)

- Urographie excrétrice (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))
- Densification par voie intraveineuse lors des tomodensitométries de la tête (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))
- Densification par voie intraveineuse lors des tomodensitométries du corps (ISOVUE 300 (61 % p/v, 300 mg I/mL))

Patients pédiatriques (6 semaines à 18 ans)

- Angiocardiographie (ISOVUE 370 (76 % p/v, 370 mg I/mL))

Patients pédiatriques (2 à 18 ans)

- Myélographie thoraco-lombaire (ISOVUE 200 (41 % p/v, 200 mg I/mL))

1.2 PERSONNES ÂGÉES

Les données provenant des études cliniques et de l'expérience semblent indiquer que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique peut être associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir section la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

- ISOVUE (injection d'iopamidol) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit et chez ceux présentant une dégradation significative des fonctions rénale et hépatique
- En raison des risques de surdosage, il est contre-indiqué de répéter immédiatement la myélographie en cas de problème technique (voir les recommandations concernant les délais à respecter à la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)
- L'administration intrathécale d'ISOVUE avec des corticostéroïdes est contre-indiquée
- L'administration directe dans les citernes ou le déplacement par force gravitationnelle d'un bolus intraveineux concentré d'iopamidol dans les espaces sous-arachnoïdiens intracrâniens sont contre-indiqués
- Il ne faut pas pratiquer de myélographie en présence d'une infection locale ou générale importante lorsqu'une bactériémie est probable ou lorsqu'une ponction lombaire est contreindiquée

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Seule la concentration recommandée pour la procédure particulière doit être utilisée. Des effets indésirables importants peuvent survenir suite à l'administration intrathécale par inadvertance de produits de contraste iodés qui ne sont pas indiqués pour une utilisation intrathécale. Ceux-ci incluent la mort, les convulsions, l'hémorragie cérébrale, le coma, la paralysie, l'arachnoïdite, l'insuffisance rénale aiguë, l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, la rhabdomyolyse, l'hyperthermie et l'oedème cérébral. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 CONSIDÉRATIONS POSOLOGIQUES

Il est souhaitable que les solutions d'agents de diagnostic radio-opaques soient, lors de l'injection, à la température du corps ou près de cette température. Comme dans le cas des autres produits stériles, pour administration parentérale, il ne faut transvaser les substances de contraste dans un autre récipient qu'immédiatement avant leur utilisation.

Le retrait de la substance de contraste de son récipient doit être effectué dans des conditions aseptiques, à l'aide de seringues stériles. Le transfert d'ISOVUE à partir de son emballage en vrac de la pharmacie ISOVUE Multipack 300 (injection d'iopamidol, 300 mg I/mL) et ISOVUE Multipack 370 (injection d'iopamidol, 370 mg I/mL) doit se faire dans un endroit approprié, comme sous une hotte à flux laminaire, au moyen d'une technique aseptique. La membrane qui ferme le contenant ne peut être perforée qu'une fois, au moyen d'un dispositif de transfert adéquat.

Des techniques stériles doivent être utilisées dans le cas de toute injection sous-arachnoïdienne et intravasculaire, de même que lors de l'emploi de cathéters et de sondes. Le contact prolongé de la substance de contraste avec le sang est à éviter.

Il faut examiner visuellement les médicaments administrés par voie parentérale pour déceler la présence de particules ou le changement de couleur de la solution. Les solutions d'ISOVUE (injection d'iopamidol) ne doivent être utilisées que si elles sont transparentes et si elles varient d'incolores à jaune pâle.

Les patients doivent être bien hydratés avant et après l'administration d'ISOVUE.

Comme dans le cas de toute substance de contraste radio-opaque, il ne faut utiliser que la dose la plus faible d'ISOVUE nécessaire à l'obtention d'une visualisation suffisante. Une dose plus faible réduit les risques de réaction indésirable. La plupart des examens ne dictent pas l'utilisation de la dose maximale ni de la concentration la plus élevée d'ISOVUE. La combinaison de la dose et de la concentration d'ISOVUE doit être déterminée avec soin pour chaque personne et il faut prendre en considération des facteurs comme l'âge, la taille corporelle, la taille des vaisseaux et le débit du sang qui les traverse, la maladie soupçonnée, le degré et l'étendue d'opacification

nécessaires, les organes ou la région à examiner, l'évolution de la maladie du sujet en question ainsi que le matériel et la technique utilisés.

S'il faut administrer des antihistaminiques ou des corticostéroïdes, il ne faut pas les mélanger avec la substance de contraste à cause d'une incompatibilité chimique.

4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE

Seule la concentration recommandée pour la procédure particulière à effectuer doit être utilisée (voir la section 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

Administration Intravasculaire

ARTÉRIOGRAPHIE PÉRIPHÉRIQUE

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 300 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : Pour l'injection dans l'artère fémorale, on peut utiliser une seule dose de 15 à 40 mL; pour l'injection dans l'artère sous-clavière, de 5 à 20 mL; pour l'injection dans l'aorte, afin d'effectuer un examen distal, la dose unique habituelle est de 25 à 50 mL. On peut répéter l'administration de ces doses, au besoin. Toutefois il faut prévoir de 15 à 20 minutes entre les injections afin que les troubles hémodynamiques disparaissent. La dose totale pour l'intervention doit être limitée au plus petit volume nécessaire pour effectuer l'examen diagnostique (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Administration : Il faut habituellement effectuer l'injection par un cathéter qu'on introduit dans l'artère fémorale, avec l'extrémité placée là où se produit l'écoulement aortique distal ou aorto-iliaque pour visualiser une artère fémorale individuelle ou la ramification de l'artère dans le membre inférieur. On effectue habituellement une injection sous pression. La visualisation est similaire à celle obtenue avec des substances ioniques d'une même dose et concentration. Pour effectuer cette intervention, on peut administrer simultanément une prémédication sédative. Toutefois, l'anesthésie n'est habituellement pas considérée comme nécessaire (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE – Veinographie et artériographie périphériques).

CORONAROGRAPHIE ET VENTRICULOGRAPHIE GAUCHE

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 370 (injection d'iopamidol à 370 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : La dose unique qu'on injecte habituellement dans une artère coronaire est de 2 à 10 mL; la dose nécessaire pour effectuer la ventriculographie gauche est de 35 à 50 mL. Pour l'opacification indifférenciée de plusieurs artères coronaires après injection dans la racine de l'aorte, la dose unique habituelle est de 15 à 35 mL. On peut répéter l'administration de ces doses, au besoin. Toutefois, il faut prévoir de 15 à 20 minutes entre les injections afin que les troubles hémodynamiques disparaissent. La dose totale pour l'intervention doit être limitée au plus petit volume nécessaire pour effectuer l'examen diagnostique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il est essentiel d'exercer une surveillance électrocardiographique continue et de garder le patient sous étroite observation (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE – Coronarographie et ventriculographie gauche).

ANGIOCARDIOGRAPHIE CHEZ LES ENFANTS

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 370 (injection d'iopamidol à 370 mg I/mL).

Posologie chez les enfants : Chez les enfants, l'angiocardiographie peut être effectuée par injection dans une grosse veine périphérique ou par cathétérisme cardiaque direct. La quantité à administrer dépend du nombre d'injections nécessaires, des territoires anatomiques qu'il faut examiner, de la maladie soupçonnée, de la taille du patient, des maladies qui l'affectent et, éventuellement, d'autres facteurs. Dans tous les cas, on devrait utiliser la plus petite quantité de substance de contraste nécessaire pour obtenir une image claire.

Le tableau suivant sert de guide pour les injections d'une seule dose :

ÂGE	ML
De 6 semaines à 2 ans	10 à 15
De 2 à 9 ans	15 à 30
De 10 à 18 ans	20 à 50

Les doses cumulatives maximales recommandées sont les suivantes :

ÂGE	ML
De 6 semaines à 2 ans	40
De 2 à 4 ans	50
De 5 à 9 ans	100
De 10 à 18 ans	125

(voir la section 8 EFFETS INDESIRABLES – ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE – Angiocardiographie chez les enfants).

UROGRAPHIE EXCRÉTRICE

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 300 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : La dose habituelle chez l'adulte est de 50 mL, administrés par injection intraveineuse. Il peut être nécessaire d'utiliser chez certains patients des doses allant jusqu'à 100 mL.

Posologie chez les enfants : La dose recommandée est de 1 à 3 mL/kg par injection intraveineuse. Habituellement, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose totale supérieure à 30 grammes d'iode.

Administration : On ne recommande pas la déshydratation préparatoire étant donné qu'elle est inutile et peut même être dangereuse (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités).

VEINOGRAPHIE PÉRIPHÉRIQUE (PHLÉBOGRAPHIE)

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 200 (injection d'iopamidol à 200 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : La dose habituelle chez l'adulte est de 30 à 125 mL pour le membre inférieur. La dose totale combinée dans le cas d'injections multiples ne devrait pas dépasser 250 mL (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE – Veinographie et artériographie périphériques).

ARTÉRIOGRAPHIE CÉRÉBRALE

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 300 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : Les doses uniques habituelles chez l'adulte sont les suivantes :

Artère carotide commune	6 à 12 mL
Artère carotide interne	5 à 10 mL
Artère carotide externe	4 à 8 mL
Artère vertébrale	5 à 10 mL
Injection dans la crosse aortique (études de quatre vaisseaux)	20 à 50 mL

On peut répéter l'administration de ces doses, le cas échéant. Toutefois, la dose totale devrait être limitée au plus petit volume nécessaire pour obtenir un examen diagnostique valable. La dose totale ne devrait pas dépasser 90 mL.

Administration : La préparation du patient est essentielle. L'artériographie cérébrale devrait être entreprise avec extrême prudence et un très grand soin chez les patients présentant une maladie vasculaire avancée, une pression intracrânienne accrue, une circulation cérébrale ralentie, des spasmes, une brèche dans la barrière hématoencéphalique, une thrombose cérébrale, une embolie ou une hémorragie récente et chez les patients en mauvais état clinique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Dans ces cas, on peut envisager d'administrer une prémédication. Il est conseillé d'injecter les substances de contraste à des vitesses presque équivalentes au débit sanguin du vaisseau dans lequel on fait l'injection.

L'incidence des réactions indésirables semble reliée au nombre d'injections à répétition, à l'administration de doses plus élevées que celles recommandées et à la méthode et technique d'injection. Les réactions indésirables graves comprennent : les accidents vasculaires cérébraux, l'hémiparésie, la cécité corticale, l'hypotension, la bradycardie, les arythmies, les convulsions, le coma et la mort (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE – Artériographie cérébrale).

TOMODENSITOMÉTRIE

Étant donné qu'une scintigraphie sans densification peut être suffisante pour poser un diagnostic et que l'injection d'une substance de contraste peut obscurcir certaines lésions visibles sur un scintigramme ordinaire, la densification n'est habituellement effectuée que si le scintigramme habituel ne peut fournir des renseignements suffisants.

On doit peser soigneusement les avantages de la densification en tenant compte de l'état clinique du patient, de ses réserves rénale et cardiaque et de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique étant donné que la densification peut être associée à des risques accrus (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On dispose de peu de données chez les enfants d'un an et moins.

DENSIFICATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE LORS DE LA TOMODENSITOMÉTRIE DE LA TÊTE

On recommande l'utilisation d'ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 300 mg I/mL).

Posologie chez les adultes : La dose habituelle chez l'adulte est de 50 à 100 mL par voie intraveineuse. Lors d'études cliniques, on a administré sans danger des doses atteignant 150 mL.

Posologie chez les enfants : La dose habituelle est de 1 à 3 mL/kg par injection intraveineuse. Habituellement, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose totale supérieure à 30 grammes d'iode.

DENSIFICATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE LORS DE LA TOMODENSITOMÉTRIE DU CORPS

On peut utiliser ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 300 mg I/mL) pour la densification des organes, des tissus et des gros vaisseaux sanguins de la poitrine, de l'abdomen et du bassin.

Posologie chez les adultes : La dose habituelle chez l'adulte est de 100 à 150 mL par injection rapide d'un bolus intraveineux ou par perfusion. On effectue habituellement la scintigraphie immédiatement après l'injection.

Des doses équivalentes d'ISOVUE 370 (injection d'iopamidol, 370 mg I/mL) établies en fonction de la teneur en iode liée par fonction organique peuvent aussi être utilisées (80–120 mL).

La dose totale ne doit pas excéder 60 grammes d'iode.

Posologie chez les enfants : La dose habituelle est de 1 à 3 mL/kg par injection intraveineuse. Habituellement, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose totale supérieure à 30 grammes d'iode.

Administration Sous-Arachnoïdienne

Seule la concentration recommandée doit être utilisée (voir 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES).

MYÉLOGRAPHIE

Posologie chez les adultes : Pour l'examen de la région lombaire, il est recommandé d'utiliser ISOVUE 200 (injection d'iopamidol à 200 mg I/mL), solution ayant une isotonicité presque similaire à celle du liquide céphalo-rachidien. La dose habituelle est de 10 à 15 mL. Il ne faut pas administrer par voie intrathécale une dose totale supérieure à 3000 mg d'iode ni une préparation d'ISOVUE d'une teneur supérieure à 200 mg I/mL.

Posologie chez les enfants : ISOVUE 200 (injection d'iopamidol à 200 mg I/mL) est également recommandé pour la myélographie thoraco-lombaire chez les enfants âgés de plus de 2 ans. On devrait toujours utiliser la plus petite dose nécessaire pour exécuter l'intervention. Il ne faut pas administrer par voie intrathécale chez l'enfant une préparation d'ISOVUE d'une teneur supérieure à 200 mg I/mL.

Doses à administrer chez les enfants lors des myélogrammes lombaires et thoraciques:

ÂGE (ANS)	DOSE D'ISOVUE 200 (ML)
De 2 à 7 ans	7 à 9
De 8 à 12 ans	8 à 11
De 13 à 18 ans	10 à 12

Ces doses, servant de guide, sont basées sur l'âge plutôt que sur le poids parce que la capacité du cerveau et le volume de liquide céphalo-rachidien ne dépendent pas du poids. Les variations de dose dépendent de facteurs comme la taille, la maladie soupçonnée, l'état du patient et la méthode utilisée. L'atténuation du contraste provoquée par la dispersion de la substance due au mouvement est moins probable chez les enfants étant donné que leur moelle épinière est plus courte.

Administration : Même si l'anesthésie n'est pas nécessaire, on peut l'envisager chez les très jeunes patients pour des raisons techniques. L'administration préalable de sédatifs ou de tranquillisants est habituellement inutile. Chez certains patients ayant des antécédents de convulsions, qui ne reçoivent pas de traitement anticonvulsivant, il faudrait envisager la prémédication avec des barbituriques ou de la phénytoïne.

La ponction lombaire s'effectue habituellement entre la L3 et la L4; si l'on soupçonne une maladie à ce niveau, on peut choisir l'espace immédiatement au-dessus ou au-dessous.

Vitesse de l'injection : Pour éviter un mélange excessif avec le liquide céphalorachidien et une atténuation conséquente du contraste ainsi qu'une céphalodispersion prématurée, il faut administrer l'injection lentement, pendant une à deux minutes; on peut ensuite enlever l'aiguille.

Il faut prévoir un délai de 5 à 7 jours avant de répéter l'examen. Il est inutile d'aspirer ISOVUE après l'administration intrathécale (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

SUGGESTIONS POUR LES SOINS DESTINÉS AU PATIENT

Avant l'intervention

- Voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES concernant l'interruption de l'administration des neuroleptiques
- Maintenir l'alimentation normale jusqu'à deux heures avant l'intervention
- Assurer l'hydratation du patient - administrer des liquides jusqu'au moment de l'intervention

Au cours de l'intervention

- Utiliser la dose et la concentration minimales nécessaires pour obtenir un contraste satisfaisant
- Injecter lentement, pendant une à deux minutes, pour éviter un mélange excessif
- Éviter de bouger le patient brusquement ou fortement, pour ne pas mélanger excessivement la substance avec le liquide céphalo-rachidien
- Demander au patient de ne pas bouger. Déplacer le patient lentement et seulement lorsque cela s'avère nécessaire
- Pour maintenir la substance de contraste sous forme de bolus, la déplacer très lentement dans la région lombo-sacrée, sous contrôle fluoroscopique
- Chaque fois que le patient doit être bougé, s'assurer que sa tête se trouve au-dessus du niveau le plus élevé de la colonne vertébrale
- Ne pas baisser la tête de la table de plus de 15° au cours de l'intervention
- Éviter la pénétration intracrânienne du bolus
- Éviter la dispersion prématurée de la substance de contraste et aussi celle en direction céphalique
- À la fin de l'intervention, soulever la tête de la table à un angle prononcé (à 45°) pendant environ 2 minutes pour faire redescendre la substance à des niveaux lombaires moins élevés

Après l'intervention

- Soulever la tête de la civière à au moins 30° avant d'y installer le patient
- L'installation du patient sur la civière et son passage de la civière au lit doivent s'effectuer lentement; le patient doit rester immobile et sa tête doit être gardée en position surélevée
- Avant d'installer le patient au lit, soulever la tête du lit entre 30° et 45° et garder le patient dans cette position et sous étroite surveillance pendant 12 à 24 heures
- Demander au patient de bouger le moins possible en gardant la tête surélevée
- Demander aux visiteurs d'aider à garder le patient immobile, avec la tête en position surélevée, particulièrement pendant les quelques premières heures
- Encourager le patient à consommer des liquides et des aliments, selon sa tolérance
- Ne pas administrer des antiémétiques de la classe des phénothiazines pour traiter les nausées ou les vomissements qui suivent l'examen. Puisque les nausées et vomissements persistants peuvent entraîner la déshydratation, il faut envisager un remplacement rapide de volume par des liquides administrés par voie intraveineuse

4.4 ADMINISTRATION

Veuillez consulter la section 4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE.

5 SURDOSAGE

Lors d'une myélographie, même l'utilisation de la dose recommandée peut provoquer des troubles graves du SNC qui équivalent à un surdosage si des soins inadéquats au cours de l'examen ou immédiatement après entraînent prématurément la pénétration intracrânienne accidentelle d'une quantité importante de substance de contraste. Il faut s'assurer que le patient est gardé avec la tête surélevée.

Le traitement en cas de surdosage de substance de contraste radio-opaque injectable vise le maintien de toutes les fonctions vitales et la mise en place rapide d'un traitement approprié.

POUR TRAITER UNE SURDOSE PRÉSUMÉE, COMMUNIQUEZ AVEC LE CENTRE ANTIPOISON DE VOTRE RÉGION.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

TABLEAU 1
FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

VOIE D'ADMINISTRATION	FORME POSOLOGIQUE / CONCENTRATION / COMPOSITION	INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX
Subarachnoide, Intravasculaire	ISOVUE 200 (injection d'iopamidol 41 % p/v)	Acide chlorhydrique, eau pour injection, édétate de calcium disodique (EDTA) et trométhamine
Intravasculaire	ISOVUE 300 (injection d'iopamidol 61 % p/v)	
Intravasculaire	ISOVUE Multipack 300 (injection d'iopamidol 61 % p/v)	
Intravasculaire	ISOVUE 370 (injection d'iopamidol 76 % p/v)	
Intravasculaire	ISOVUE Multipack 370 (injection d'iopamidol 76 % p/v)	

ISOVUE 200 (injection d'iopamidol à 41 % p/v) fournit 408 mg d'iopamidol par mL (équivalant à 200 mg d'iode organiquement lié par mL) et environ 0,029 mg (0,001 mEq) de sodium par mL, fioles de 20 mL, fioles et bouteilles de 50 mL, bouteilles de 100 et 200 mL.

ISOVUE 300 (injection d'iopamidol à 61 % p/v) fournit 612 mg d'iopamidol par mL (équivalant à 300 mg d'iode organiquement lié par mL) et environ 0,043 mg (0,002 mEq) de sodium par mL, fioles de 15 mL, fioles et bouteilles de 50 mL, bouteille de 100 et 150 mL et seringue pour injecteur assisté de 100 et 150 mL (tuyau de raccordement inclus).

ISOVUE Multipack 300 (injection d'iopamidol à 61 % p/v) fournit 612 mg d'iopamidol par mL (équivalant à 300 mg d'iode organiquement lié par mL) et environ 0,043 mg (0,002 mEq) de sodium par mL; bouteilles en vrac à la pharmacie de 200 et 500 mL.

ISOVUE 370 (injection d'iopamidol à 76 % p/v) fournit 755 mg d'iopamidol par mL (équivalant à 370 mg d'iode organiquement lié par mL) et environ 0,053 mg (0,002 mEq) de sodium par mL; fioles et bouteilles de 50 mL, bouteilles de 100, 150 et 200 mL et seringue pour injecteur assisté de 75 et 100 mL (tuyau de raccordement inclus).

ISOVUE Multipack 370 (injection d'iopamidol à 76 % p/v) fournit 755 mg d'iopamidol par mL (équivalant à 370 mg d'iode organiquement lié par mL) et environ 0,053 mg (0,002 mEq) de sodium par mL; bouteilles en vrac à la pharmacie de 200 et 500 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

GÉNÉRALITÉS

Étant donné que des réactions graves ou même mortelles peuvent survenir à la suite de l'utilisation des substances de contraste iodées, les examens diagnostiques qui comportent l'utilisation de substances de contraste radio-opaques devraient être pratiqués seulement par les médecins ayant reçu la formation appropriée et connaissant à fond la technique en question, ainsi que le traitement d'urgence de toutes les réactions indésirables aux substances de contraste. Il faudra prévoir le matériel et les médicaments de réanimation appropriés et le concours du personnel capable de prendre en charge une réaction grave immédiate ou retardée (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – TRAITEMENT DES REACTIONS INDÉSIRABLES AUX SUBSTANCES DE CONTRASTE).

On conseille également la prudence chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire grave, d'hyperthyroïdie, de maladies rénale et hépatique concomitantes et chez ceux souffrant d'endotoxémie ou présentant une température corporelle élevée.

Lors de l'administration d'ISOVUE, on devrait garder à l'esprit les contre-indications, les mises en garde, les précautions et les réactions indésirables habituellement reliées à l'utilisation d'autres substances de contraste radio-opaques.

L'anesthésie générale peut être indiquée lors de certains examens pratiqués chez des sujets sélectionnés. On a toutefois signalé que les réactions indésirables aux substances radio-opaques étaient plus élevées chez les patients anesthésiés, fait qu'on peut attribuer à l'incapacité du patient de ressentir les symptômes précurseurs ou à l'effet hypotensif de l'anesthésie qui peut diminuer le débit cardiaque et augmenter la durée d'exposition à la substance de contraste.

Administration sous-arachnoïdienne

L'administration intrathécale d'ISOVUE avec des corticostéroïdes est contre-indiquée.

Dans quelques rares cas, par suite de leur administration lors de procédés de myélographie, les substances de contraste iodées hydrosolubles ont été associées à des réactions indésirables mortelles, pouvant être mortelles ou extrêmement graves entraînant parfois des lésions permanentes. Par conséquent, il est impératif que l'indication pour la myélographie soit justifiée, qu'on évalue soigneusement les avantages escomptés par rapport aux risques, qu'on administre la plus faible concentration et la plus faible dose et que le patient reçoive les soins appropriés avant, pendant et après l'intervention.

Il ne faut pas pratiquer de myélographie en présence d'infection locale ou générale importante, lorsqu'une bactériémie peut survenir ou lorsque la ponction lombaire est contre-indiquée.

Étant donné les risques de surdosage, il est contre-indiqué de répéter immédiatement la myélographie en cas de problème technique (voir les recommandations concernant les délais à respecter à la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prudence est de mise en présence d'une maladie cardiovasculaire grave, d'une pression intracrânienne élevée ou de soupçons de tumeur, d'abcès ou d'hématome intracrâniens, d'antécédents de maladie convulsive, d'alcoolisme chronique, de sclérose en plaques, de myélome multiple, de drépanocytose, d'asthme bronchique ou de toute autre manifestation allergique ainsi que chez les personnes âgées. On accordera une attention particulière à l'hydratation du patient, à la concentration et à la dose d'ISOVUE administrées et à la technique employée.

CARDIOVASCULAIRE

Administration intravasculaire

On a signalé des épisodes de thrombo-embolie grave, rarement mortels, entraînant l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux lors des procédés d'angiographie avec des substances de contraste ioniques ainsi que non ioniques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS – Hématologie).

ISOVUE engendre généralement une charge osmotique en circulation moindre que les substances de contraste ioniques classiques; toutefois, il peut produire des déséquilibres hémodynamiques importants, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou dont la réserve cardiaque est réduite. Il faut donc injecter un volume minime et les patients doivent être gardés sous surveillance pendant plusieurs heures à la suite de l'administration de la substance pour déceler la présence de tout trouble hémodynamique retardé.

Lors des examens angiographiques, il faut garder à l'esprit, durant la manipulation du cathéter ou l'injection de la substance de contraste, la possibilité de déplacer des plaques, ou de léser, de couper ou de perforer la paroi vasculaire, provoquant une hémorragie, une thrombose ou des lésions aux organes environnants. Des pulsations doivent être présentes dans l'artère ou l'on injectera l'agent. Il faut assurer un débit vigoureux et pulsatile par une petite dose « pilote » (d'environ 2 mL) pour trouver l'emplacement exact de l'aiguille ou de la pointe du cathéter, de façon à prévenir l'injection de la dose principale dans une branche de l'aorte ou dans une paroi. Les effets inhibiteurs des substances de contraste non ioniques sur les mécanismes de l'hémostase se sont révélés moins importants que ceux des substances de contraste ioniques, à des concentrations comparables. Pour cette raison, il faut toujours adhérer rigoureusement aux techniques angiographiques courantes : rincer fréquemment les cathéters angiographiques et éviter le contact prolongé du sang avec les substances de contraste qui se trouvent dans les seringues et les cathéters.

La coronarographie sélective ne devrait être pratiquée que dans le cas de patients sélectionnés, chez lesquels les avantages escomptés dépassent les risques de l'examen. Il est absolument nécessaire de surveiller continuellement l'ECG et les signes vitaux et de disposer du matériel nécessaire à la réanimation ou à la cardioversion immédiates. Les risques auxquels on expose le patient lors de la coronarographie sont accrus si l'intervention est effectuée peu de temps après la survenue d'un infarctus du myocarde. Il faudrait éviter l'angiographie dans la mesure du possible chez les patients atteints d'homocystinurie à cause du risque de thrombose et d'embolie. Les risques inhérents découlant de l'intervention angiographique chez les patients dont la fonction pulmonaire est altérée devront être évalués en fonction de la nécessité de l'examen (voir 7.1.3 ENFANTS).

On conseille une extrême prudence lorsqu'on envisage l'artériographie ou la veinographie périphérique chez les patients qu'on soupçonne atteints de thrombo-angéite oblitérante (maladie de Buerger), car tout examen (et même l'introduction d'une aiguille ou d'un cathéter) peut entraîner un spasme veineux ou artériel grave. La prudence est également de mise chez les patients souffrant d'ischémie grave associée à une infection évolutive. Une attention toute particulière est de mise dans le cas des patients chez lesquels l'on soupçonne une thrombose, une thrombophlébite, une maladie ischémique, une infection locale ou une obstruction vasculaire notable. Il faut être extrêmement prudent au cours de l'injection de la substance de contraste pour éviter l'extravasation et on recommande la fluoroscopie, particulièrement chez les sujets atteints de maladie artérielle ou veineuse grave. En présence de stase veineuse, à la suite de la veinographie, il faut envisager l'irrigation de la veine. Des complications neurologiques graves occasionnelles, y compris la paraplégie, ont été signalées chez les patients présentant une obstruction du réseau artériel fémoral ou aorto-iliaque, une compression abdominale, de l'hypotension et de l'hypertension, chez les patients anesthésiés et après l'injection de vasopresseurs, lorsqu'une substance de contraste ionique classique a été administrée.

Il faut éviter soigneusement d'injecter un bolus concentré massif dans une branche aortique. On a signalé la nécrose du mésentère, la pancréatite aiguë, l'insuffisance rénale, des complications neurologiques graves y compris des troubles de la moelle épinière et l'hémiplégie ou la tétraplégie à la suite de l'injection accidentelle d'une grande part de la dose aortique d'agent de contraste dans une branche aortique ou dans le tronc artériel irriguant des branches artérielles cérébrales ou spinales.

Lorsqu'on administre de fortes doses individuelles, il faut laisser s'écouler environ 15 à 20 minutes entre les injections afin que les troubles hémodynamiques disparaissent.

À la suite d'une technique par cathéter, on conseille une légère hémostase par pression, suivie de l'immobilisation du membre pendant plusieurs heures pour prévenir l'hémorragie au point de ponction artérielle.

Une hypotension passagère peut survenir après l'injection intra-artérielle (brachiale) de la substance de contraste.

L'artériographie cérébrale devrait être effectuée avec une extrême prudence. Il faudrait être particulièrement attentif dans le cas des personnes âgées, des patients dont l'état clinique est insatisfaisant et des patients souffrant d'artériosclérose avancée, d'hypertension grave, de thrombose ou d'embolie cérébrale récentes, de décompensation cardiaque, d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'un épisode récent de migraine, si l'examen est considéré comme essentiel pour le bien-être du patient. Étant donné que la substance de contraste est injectée dans une région sensible, il faut observer le patient afin de déceler toute réaction indésirable possible.

CONTAMINATION

Il faut utiliser une technique stérile et ne pas dépasser la dose et la concentration recommandées.

Si l'on se sert d'un matériel réutilisable, il faut prendre un soin méticuleux afin d'éviter toute contamination par des résidus d'agents nettoyants.

ENDOCRINIEN/MÉTABOLISME

Phéochromocytome

Il faut administrer les substances radio-opaques avec une extrême prudence aux patients présentant un phéochromocytome avéré ou soupçonné. Si, selon l'avis du médecin, les avantages éventuels de l'imagerie par densification en justifient les risques, il faut injecter la quantité la plus faible possible de substance de contraste. On doit mesurer la tension artérielle tout au long de l'examen et prévoir les moyens immédiats de traitement d'une crise hypertensive. Il faut surveiller ces patients très étroitement au moment de l'administration des substances de contraste.

Dysfonctionnement thyroïdien

Comme toutes les autres substances de contraste iodées, ISOVUE peut provoquer des modifications de la fonction thyroïdienne chez certains patients. Une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie passagère ont été signalées après l'administration de substances de contraste iodées à des adultes et des enfants.

On a rapporté des crises thyroïdiennes à la suite de l'utilisation des substances de contraste radioopaques iodées chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie ou ayant un nodule thyroïdien à fonctionnement autonome, ce qui laisse entendre qu'il faut évaluer ce risque supplémentaire chez ces patients avant l'administration d'ISOVUE ou de toute autre substance de contraste.

Dysfonctionnement thyroïdien chez les nourrissons

Une diminution des taux de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) ainsi qu'une augmentation du taux de TSH ont été signalées chez des nourrissons ayant été exposés à des substances de contraste iodées, et en particulier chez des nourrissons nés avant terme, et ces modifications ont persisté durant quelques semaines, voire durant plus d'un mois (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Certains patients ont été traités pour une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie chez le nourrisson peut nuire à la croissance et au développement, notamment au développement mental, et peut nécessiter un traitement. Par conséquent, la fonction thyroïdienne chez les nourrissons exposés à une substance de contraste iodée doit être évaluée et surveillée jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.

HÉMATOLOGIQUE

Les substances de contraste peuvent favoriser la falciformation des hématies chez les patients qui sont homozygotes pour la drépanocytose.

La coagulation intravasculaire disséminée à la suite de l'utilisation de substances de contraste iodées n'a été que rarement signalée.

Administration intravasculaire

Les substances de contraste iodées non ioniques inhibent moins la coagulation du sang que les substances de contraste ioniques. On a signalé la coagulation *in vivo* et *in vitro* lorsque le sang reste en contact avec une seringue, un cathéter ou une éprouvette qui contiennent une substance de contraste non ionique.

On a signalé des épisodes de thrombo-embolie grave, rarement mortels, entraînant l'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux lors des procédés d'angiographie avec des substances de contraste ioniques ainsi que non ioniques. C'est pourquoi, une méthode méticuleuse d'administration intravasculaire s'impose, particulièrement au cours des angiographies, pour réduire le risque d'épisodes de thrombo-embolie. De nombreux facteurs, dont la durée du procédé, le nombre d'injections, le matériel dont sont faits le cathéter et la seringue, la maladie sous-jacente et les médicaments concomitants, peuvent favoriser la survenue d'un épisode de thrombo-embolie. Pour ces raisons, on recommande d'effectuer l'angiographie très méticuleusement : garder les guides, les cathéters et tout le matériel angiographique exempts de sang, utiliser des appareillages multiples ou des robinets à trois voies, rincer souvent le cathéter avec des solutions salines héparinisées et réduire autant que possible la durée du procédé. Il n'est pas conseillé d'utiliser les substances de contraste non ioniques comme solution de rinçage. On a signalé que l'utilisation d'une seringue en plastique au lieu d'une seringue en verre diminuait la possibilité d'une coagulation *in vitro*, sans toutefois l'éliminer.

L'injection intravasculaire de doses massives de substances de contraste, incluant ISOVUE, peut être associée à des modifications hémodynamiques importantes.

HÉPATIQUE/BILIAIRE/PANCRÉATIQUE

ISOVUE est contre-indiqué chez les patients présentant une dégradation significative des fonctions rénale et hépatique.

Il faut agir avec prudence chez les patients présentant une dégradation moins significative des fonctions rénale et hépatique. Il faut absolument administrer la dose la plus faible possible de substance de contraste à ces patients et retarder d'une semaine tout nouvel examen.

NEUROLOGIQUE

On recommande une extrême prudence et des précautions particulières en présence d'une pression intra-crânienne accrue, d'une thrombose ou d'une embolie cérébrales, de lésions cérébrales primaires ou métastatiques, d'une hémorragie sous-arachnoïdienne, de spasme artériel, d'attaques ischémiques transitoires ou de toute maladie où la barrière hémato-encéphalique est altérée ou le temps de transit de la substance de contraste dans le système vasculaire cérébral est prolongé, étant donné qu'une détérioration sur le plan clinique, des convulsions et des complications neurologiques graves, permanentes ou passagères (y compris des accidents vasculaires cérébraux, l'aphasie, la cécité corticale, etc.) peuvent se manifester après l'injection intraveineuse ou intra-artérielle de doses relativement massives de substances de contraste. Ces patients, ainsi que ceux dont l'état clinique est instable ou critique, ne doivent subir les examens avec des substances de contraste intravasculaires que si, de l'avis du médecin, les avantages escomptés dépassent les risques possibles et, même dans ce cas, il faut absolument administrer la dose la plus faible possible.

Administration sous-arachnoïdienne

L'administration intrathécale d'ISOVUE avec des corticostéroïdes est contre-indiquée.

De rares réactions indésirables extrêmement importantes ou mortelles ont été reportées avec l'utilisation de substances de contraste iodées hydrosolubles lors de myélographie. Les avantages escomptés de la myélographie doivent être soigneusement évalués par rapport aux risques et la concentration et la dose diagnostiques les plus faibles doivent être utilisées. Étant donné que, par suite de l'utilisation d'ISOVUE, la survenue de plusieurs effets nocifs graves, y compris les convulsions, peut être tardive, il ne faut administrer cet agent qu'aux patients hospitalisés qu'on peut garder sous étroite surveillance pendant au moins 24 heures. Le risque de convulsions semble proportionnel à la concentration, à la vitesse et à la quantité d'iopamidol qui atteint le cortex cérébral.

La prudence est de mise en présence d'une pression intracrânienne accrue ou de soupçons de tumeur intracrânienne, d'abcès ou d'hématome, d'antécédents de maladie convulsive ou de myélome multiple.

La fréquence des réactions indésirables graves augmente si les segments supérieurs de la moelle épinière sont exposés à la substance de contraste. Le risque de convulsion semble accru chez les patients qui prennent des dérivés de la phénothiazine.

Pour éviter la pénétration intracrânienne accidentelle d'une grande quantité ou d'un bolus concentré de substance de contraste, qui augmente les risques de neurotoxicité, il faut administrer les soins très attentivement. Il faut éviter tout mouvement brusque pouvant causer la dispersion rapide de la substance de contraste et l'élévation accidentelle subséquente des concentrations intracrâniennes. En présence d'une pénétration intracrânienne de la substance de contraste, il faut placer le patient en position assise et envisager très sérieusement de lui administrer un traitement prophylactique anticonvulsivant à base de diazépam ou de barbituriques, par voie orale, pendant 24 à 48 heures.

Si l'on décèle du sang dans le liquide céphalo-rachidien, il faut peser les avantages éventuels de la myélographie par rapport aux risques auxquels on expose le patient.

Chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie, la myélographie avec l'iopamidol ne devrait être pratiquée que si l'utilisation d'une substance de contraste hydrosoluble est considérée comme essentielle pour cet examen. On conseille, dans ce cas, une prudence extrême et une étroite surveillance. Les patients recevant des anticonvulsivants devront poursuivre ce traitement. En cas de convulsions, on recommande l'administration intraveineuse de diazépam ou de phénobarbital sodique (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES – TRAITEMENT DES RÉACTIONS INDÉSIRABLES AUX SUBSTANCES DE CONTRASTE).

On ne devrait pratiquer ou répéter la myélographie dans les 5 à 7 jours qui suivent une autre ponction médullaire ou myélographie que si le risque accru est considéré comme acceptable par le médecin.

La tomodensitométrie crânienne, effectuée dans les 24 heures qui suivent la myélographie hydrosoluble, peut donner de faux résultats à cause de la pénétration dans le cerveau de la substance de contraste contenue dans les espaces céphalo-rachidiens adjacents. Si la tomographie du cerveau est indiquée, il faudrait l'exécuter avant la myélographie ou au moins 24 heures après celle-ci.

On a signalé des convulsions généralisées et locales après l'utilisation intrathécale de substances de contraste hydrosolubles, y compris ISOVUE, particulièrement lorsqu'on a utilisé des doses supérieures à celles recommandées. Compte tenu de ces faits, il faut éviter:

- les déviations par rapport aux procédures neuroradiologiques recommandées ou aux soins recommandés
- l'utilisation de l'agent chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie
- le surdosage
- la pénétration intracrânienne d'une dose massive ou la diffusion prématurée d'une concentration élevée de substance de contraste
- l'abaissement de la tête sur la civière et dans le lit, qui, durant l'examen, doit être en position surélevée
- l'excès de mouvement et, particulièrement, les mouvements brusques du patient ou l'effort physique

RÉNAL

ISOVUE est contre-indiqué chez les patients présentant une dégradation significative des fonctions rénale et hépatique.

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'injecter ISOVUE. ISOVUE est éliminé par filtration glomérulaire; l'exposition systémique à ISOVUE est plus grande chez les patients atteints d'insuffisance rénale que chez ceux ayant une fonction rénale normale. Il faut faire preuve de prudence et administrer la dose nécessaire la plus faible d'ISOVUE chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Avant l'administration d'ISOVUE, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation complète et des précautions doivent être prises chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La mise en oeuvre de stratégies de prévention est considérée comme étant le meilleur moyen de diminuer le risque de néphrotoxicité du produit de contraste.

Il faut s'assurer d'une hydratation suffisante des patients avant et après l'administration d'ISOVUE afin de réduire le risque de néphrotoxicité du produit de contraste. Les patients sous dialyse sans fonction rénale résiduelle peuvent recevoir ISOVUE dans le cadre d'examens radiologiques puisque les produits de contraste iodés sont éliminés par la dialyse.

Une insuffisance rénale aiguë peut se produire après l'administration d'ISOVUE, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, de septicémie, d'hypertension, de déshydratation, de maladie vasculaire avancée, d'insuffisance cardiaque congestive, de diabète sucré, de myélome multiple ou d'autres paraprotéinémies, chez les patients traités par des médicaments qui altèrent la fonction rénale et chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale liée au vieillissement.

Les substances de contraste diagnostiques radio-opaques peuvent s'avérer dangereuses chez les patients souffrant de myélome multiple ou d'une autre paraprotéinémie, à cause du risque de précipitation des protéines et d'une insuffisance rénale mortelle subséquente. Bien qu'on n'ait jamais démontré que la substance de contraste ou la déshydratation provoque l'anurie chez ces patients, on présume que la combinaison des deux pourrait constituer un facteur causal. Le risque auquel sont exposés les patients atteints de myélome n'est pas une contre-indication absolue. Toutefois, il faut prendre dans ce cas des précautions spéciales, y compris le maintien d'une hydratation normale et d'une surveillance étroite.

Les patients âgés peuvent présenter un risque plus grand que la normale. Il faut donc évaluer soigneusement, chez ces patients, le besoin d'un examen d'imagerie. On accordera une attention particulière à la dose et à la concentration de la substance de contraste, à l'hydratation et à la technique utilisée. Chez les patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales, la majeure partie de la dose d'iopamidol est excrétée par les reins et, à un moindre degré, par le foie (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion de l'iopamidol est plus lente qu'à l'habitude. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, une fraction plus élevée de médicament est excrétée par le foie dans la bile. L'excrétion hépatique du médicament dans la bile est bien plus lente et la vésicule biliaire peut être opacifiée. Par conséquent, il faut agir avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale grave. Il faut absolument administrer la dose la plus faible possible de substance de contraste à ces patients ou à ceux souffrant de maladie rénale ou hépatique concomitante ou d'oligurie marquée et retarder d'une semaine tout nouvel examen.

Administration intravasculaire

Une altération transitoire de la fonction rénale, indiquant une néphrotoxicité du produit de contraste, peut se produire après l'administration intravasculaire d'ISOVUE. Les patients atteints d'insuffisance rénale, de diabète sucré, de septicémie, d'hypotension, de déshydratation, de maladies cardiovasculaires, de myélome multiple, d'hypertension ou d'hyperuricémie, ainsi que les patients âgés et les patients traités par des médicaments qui altèrent la fonction rénale sont exposés à un risque accru de néphrotoxicité du produit de contraste. Le risque de néphrotoxicité du produit de contraste est le plus élevé chez les patients qui présentent à la fois une insuffisance rénale et un diabète sucré.

SENSIBILITÉ/RÉSISTANCE

ISOVUE (injection d'iopamidol) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'iopamidol, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. L'incidence des réactions indésirables aux substances de contraste est deux fois plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'allergie que dans la population en général. Les patients ayant des antécédents de réaction préalable à une substance de contraste ou à l'iode, sont trois fois plus prédisposés que les autres patients. La plupart des réactions indésirables aux substances de contraste injectables apparaissent en l'espace de une à trente minutes après le début de l'injection, mais, parfois, des réactions retardées surviennent également.

Avant d'injecter ISOVUE (injection d'iopamidol), il faut interroger le patient au sujet de ses antécédents de réactions à une substance de contraste, d'une sensibilité connue à l'iode ou d'une hypersensibilité clinique connue (asthme bronchique, rhume des foins, allergie alimentaire ou autres manifestations d'hypersensibilité). Bien que des antécédents d'allergie ou d'hypersensibilité puissent représenter un risque supérieur au risque habituel, l'utilisation de la substance de contraste n'est pas arbitrairement contre-indiquée. Chez les patients présentant de tels antécédents, il faut évaluer soigneusement les avantages par rapport aux risques éventuels et une prémédication avec des antihistaminiques ou des corticostéroïdes pour éviter ou pour minimiser les réactions allergiques possibles peut être envisagée. Des données récentes indiquent qu'une telle prémédication ne prévient pas les réactions graves ou mortelles, mais qu'elle peut en réduire la fréquence et la gravité. Il ne faut pas ajouter des antihistaminiques ou des corticostéroïdes à la seringue qui contient la substance de contraste en raison de l'incompatibilité chimique.

On a effectué une injection intraveineuse d'une dose d'épreuve de substance de contraste de 0,5 à 1 mL avant l'injection de la dose totale pour essayer de prévoir les réactions indésirables graves ou mortelles. Toutefois, la plupart des publications scientifiques récentes démontrent que la dose d'épreuve ne peut pas permettre de prédire avec certitude les réactions graves ou mortelles. Des réactions graves et des décès sont survenus lors de l'administration de la dose d'épreuve seule ou d'une dose totale après une dose d'épreuve n'ayant entraîné aucune réaction. Ce type de réaction est survenu, que le patient ait ou non présenté des antécédents d'allergie. Il n'existe aucune relation concluante entre les réactions graves ou mortelles et les réactions antigène-anticorps ou les autres manifestations d'allergie. Des antécédents d'allergie peuvent être plus utiles pour prédire les réactions et dictent une attention spéciale au moment de l'administration du médicament. Comme des réactions graves retardées peuvent survenir, le patient doit être gardé sous une étroite surveillance après l'injection.

7.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES

7.1.1 FEMMES ENCEINTES

Aucune étude portant sur l'administration d'ISOVUE chez les femmes enceintes n'a été effectuée. À des doses semblables à celles recommandées chez l'être humain, on n'a observé aucun effet tératogène défini chez les rats et les lapins. On ignore si l'iopamidol traverse la barrière placentaire ou s'il atteint les tissus foetaux, bien que l'on sache que de nombreuses substances de contraste injectables traversent le placenta chez l'humain. Il ne faut utiliser **ISOVUE durant la grossesse que si les avantages éventuels pour la mère justifient clairement le risque potentiel pour le foetus.**

Les examens radiologiques comportent certains risques pour le foetus qui est exposé aux radiations ionisantes.

7.1.2 ALLAITEMENT

On ignore jusqu'à quel point l'iopamidol est excrété dans le lait maternel. Il a été montré que de nombreuses substances de contraste injectables sont excrétées à l'état inchangé dans le lait maternel. Bien qu'il n'ait pas été prouvé que des effets nocifs graves se produisent chez les nourrissons, après l'administration d'ISOVUE, la mère devrait arrêter d'allaiter pendant au moins 48 heures.

7.1.3 ENFANTS

L'innocuité et l'efficacité d'ISOVUE lors des angiocardiographies, des urographies excrétrices et des myélographies lombaires chez les enfants ont été établies. Les enfants qui sont davantage prédisposés aux réactions indésirables au cours de l'administration d'une substance de contraste sont ceux qui souffrent d'asthme, qui présentent une hypersensibilité aux médicaments ou à d'autres allergènes, qui sont atteints d'une cardiopathie cyanogène ou d'une insuffisance cardiaque, ceux qui présentent des concentrations sériques de créatinine supérieures à 1,5 mg/dL ou ceux qui sont âgés de moins de 12 mois.

Il faut évaluer les risques inhérents des procédés d'angiographie chez les enfants souffrant d'une cardiopathie cyanogène par rapport à la nécessité d'effectuer cette intervention. Pour ce qui est de l'angiocardiographie, l'administration d'une dose de 10 mL à 20 mL de substance de contraste peut être dangereuse chez les nourrissons pesant moins de 7 kg. Ce risque est probablement considérablement accru si ces nourrissons présentent une surcharge ou une insuffisance cardiaque droite préexistante ou un lit vasculaire pulmonaire réellement diminué ou obstrué.

On dispose de peu de données sur la tomodensitométrie effectuée chez les enfants d'un an et moins.

Une diminution des taux de thyroxine (T4) et de triiodothyronine (T3) ainsi qu'une augmentation du taux de TSH ont été signalées chez des nourrissons ayant été exposés à des substances de contraste iodées, et en particulier chez des nourrissons nés avant terme, et ces modifications ont persisté durant quelques semaines, voire durant plus d'un mois (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Certains patients ont été traités pour une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie chez le nourrisson peut nuire à la croissance et au développement, notamment au développement mental, et peut nécessiter un traitement. Par conséquent, la fonction thyroïdienne chez les nourrissons exposés à une substance de contraste iodée doit être évaluée et surveillée jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dysfonctionnement thyroïdien chez les nourrissons).

7.1.4 PERSONNES ÂGÉES

Les patients âgés peuvent présenter un risque plus grand que la normale. Il faut donc évaluer soigneusement, chez ces patients, le besoin d'un examen d'imagerie. On accordera une attention particulière à la dose et à la concentration de la substance de contraste, à l'hydratation et à la technique utilisée (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rénal).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES

La gravité des réactions indésirables provoquées par l'administration d'ISOVUE (injection d'iopamidol) est habituellement de légère à modérée. Toutefois, lors d'une administration sous-arachnoïdienne ou intravasculaire d'ISOVUE, on a signalé certains effets indésirables graves qui menacent la vie ou qui peuvent entraîner une issue fatale.

Il faut observer attentivement le patient pour déceler les réactions indésirables comme dans le cas de l'administration des substances de contraste ioniques traditionnelles. Il faut disposer du matériel adéquat et d'un personnel qualifié pour contrer toute réaction grave.

Il ne faut pas oublier que même si la plupart des réactions indésirables se produisent rapidement après l'administration de la substance de contraste, certaines peuvent être retardées et prolongées.

Les réactions indésirables peuvent également être provoquées par la méthode d'intervention (manipulation du cathéter ou autre). Ces effets indésirables comprennent l'extravasation avec douleur et altération tissulaire grave, la perforation et la dissection des vaisseaux sanguins avec hémorragie, tamponnade, formation d'hématomes, thrombose, thrombophlébite, déplacement de plaques athéromateuses ou thrombus avec embolisation, injection sous l'intima, spasme vasculaire, rupture d'un vaisseau sanguin et lésion des nerfs ou d'autres tissus vitaux.

Traitement Des Réactions Indésirables Aux Substances De Contraste

Les substances de contraste doivent être administrées uniquement par des médecins qui connaissent parfaitement le traitement d'urgence de tous les effets indésirables de ces produits. La collaboration d'un personnel hautement qualifié comme des cardiologues, des internistes, des anesthésistes, etc., est nécessaire pour le traitement des réactions graves.

Un guide pour le traitement des réactions indésirables est présenté ci-dessous. Il ne s'agit cependant pas d'un manuel complet de traitement des réactions indésirables aux substances de contraste ou de réanimation cardio-pulmonaire. Le médecin doit consulter les textes appropriés qui portent sur ce sujet.

Il est également entendu que les établissements et les médecins ont adopté leur propre système approprié et que les circonstances peuvent dicter l'utilisation de mesures supplémentaires ou différentes.

RÉACTIONS ALLERGIQUES MINEURES

Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, l'administration intraveineuse ou intramusculaire de 25 à 50 mg d'un antihistaminique, comme le chlorhydrate de diphénhydramine, est généralement suffisante (contre-indiqué chez les épileptiques). Étant donné que cet agent provoque la somnolence, il est nécessaire de s'assurer que les patients non hospitalisés ne conduiront pas d'automobile ni ne rentreront chez eux sans être accompagnés.

RÉACTIONS GRAVES OU QUI METTENT LA VIE EN DANGER

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

Les mesures suivantes doivent être prises en considération :

1. Commencer immédiatement le traitement d'urgence – surveillance attentive des signes vitaux.
2. Réunir l'équipe de réanimation d'urgence – ne pas laisser le patient sans surveillance.
3. S'assurer que les voies respiratoires du patient sont libres – le préserver contre l'aspiration.
4. Commencer la respiration artificielle si le patient ne respire plus.
5. Administrer de l'oxygène, si nécessaire.
6. Commencer le massage cardiaque externe en cas d'arrêt cardiaque.
7. Établir une voie d'administration i.v. de médicament en commençant la perfusion d'une solution appropriée (p. ex., dextrose à 5 % dilué dans l'eau).
8. Administrer de façon judicieuse un traitement médicamenteux spécifique et indiqué par le type et la gravité de la réaction. Une surveillance attentive du patient est obligatoire afin de détecter les réactions indésirables éventuelles à tous les médicaments administrés.

RÉACTIONS ALLERGIQUES OU ANAPHYLACTIQUES AIGUËS

Administrer de 500 à 1000 mg d'hydrocortisone soluble par voie intraveineuse

ET/OU

de 0,2 à 0,4 mL d'épinéphrine U.S.P. en solution de 1:1000, par voie sous-cutanée. En présence d'anoxie, cette injection peut provoquer une fibrillation ventriculaire. La prudence est de mise chez les patients prenant des bêta-bloquants (voir la section 9 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES). En cas d'extrême urgence, administrer 0,1 mL de solution à la minute, diluée de façon appropriée, par voie intraveineuse jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. Ne jamais dépasser 0,4 mL.

ARRÊT CARDIAQUE

On peut administrer par voie intracardiaque de 0,1 à 0,2 mL d'injection d'épinéphrine U.S.P. en solution de 1:1000, diluée de façon appropriée.

HYPOTENSION

Mesurer attentivement la tension artérielle.

Administrer de 0,1 à 0,5 mg de solution de chlorhydrate de phényléphrine diluée de façon appropriée, par injection intraveineuse ou par perfusion lente.

OU

4 mL de solution de norépinéphrine à 0,2 p. cent, dans 1000 mL de dextrose à 5 p. cent par perfusion goutte-à-goutte lente.

ACIDOSE

Administrer par voie intraveineuse 50 mL de solution de bicarbonate de sodium à 5 p. cent, toutes les 10 minutes, selon les besoins, pour combattre l'acidose qui suit l'arrêt cardiaque.

BRADYCARDIE SINUSALE

Administrer 0,4 à 0,6 mg d'atropine par voie intraveineuse. Cette administration peut également renverser le bloc de 2e ou de 3e degré.

CONVULSIONS

Administrer 50 mg de pentobarbital sodique en doses fractionnées par injection intraveineuse lente (contre-indiqué en cas de cyanose).

OU

de 5 à 10 mg de diazépam par injection intraveineuse lente, en adaptant la dose d'après la réaction du patient.

La défibrillation, l'administration d'antiarythmiques et d'autres médicaments ainsi que l'adoption de mesures d'urgence supplémentaires peuvent s'avérer nécessaires.

Muter le patient dans une unité de soins intensifs lorsque son état le permet pour l'observer de près pour continuer son traitement.

8.2 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE

Lors d'une étude prospective menée chez des patients soumis à une intervention par voie intraveineuse, 169 284 patients ont reçu une substance de contraste ionique à osmolarité élevée. L'incidence globale des réactions indésirables a été d'environ 13 sur 100 patients. L'incidence des réactions graves a été d'environ 20 sur 10 000. Une réaction grave a été définie comme un symptôme ou une association des symptômes suivants dictant une certaine forme de traitement : dyspnée, chute abrupte de la tension artérielle, arrêt cardiaque et perte de conscience. Un deuxième groupe de 168 363 patients ont reçu une substance de contraste non ionique à faible osmolarité, surtout l'iopamidol. L'incidence globale des réactions indésirables a été d'environ 3 sur 100 patients et celle des réactions graves, d'environ 4 sur 10 000.

Les réactions indésirables qui suivent ont été liées à l'administration intravasculaire d'ISOVUE :

Des réactions indésirables mineures, comme une sensation de chaleur, la douleur, une sensation de brûlure, des bouffées vasomotrices, des nausées et des vomissements et l'altération du goût sont fréquemment entraînés par l'injection intravasculaire d'ISOVUE, même si leur incidence est généralement inférieure à celle rencontrée avec des injections comparables de substances de contraste ioniques monomères.

Les réactions indésirables plus graves, et qui peuvent mettre la vie en danger, comprennent:

Appareil cardiovasculaire : arythmies, fibrillation auriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire et auriculaire, extrasystoles, bradycardie ou tachycardie graves, bigéminie, bloc de branche, asystoles, arrêt cardiaque, mort, hypertension grave, hypotension, choc hypotensif, collapsus circulatoire, choc cardiogène, insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, cyanose, angine, ischémie du myocarde, infarctus du myocarde, réaction vasovagale, spasme artériel, thrombose, modifications de l'ECG.

Système nerveux central : accident vasculaire cérébral, hémiparésie, hémiplégie stupeur, somnolence, coma, oedème cérébral, convulsions, arrêt cardiorespiratoire, apnée, aphasie, dysphasie, difficultés d'élocution, élocution troublée, anomalies de la vision, vision trouble, anomalies du champ visuel, nystagmus, photomie, diplopie, cécité passagère ou persistante, paralysie du sixième nerf, réaction psychotique, délire, perte de mémoire, difficultés de coordination, attaque ischémique transitoire, tremblements, réflexes diminués, modifications de l'EEG.

Réactions allergiques et anaphylactoïdes : érythème, rash, urticaire, congestion nasale, rhinite, conjonctivite, laryngospasme, oedème laryngé, oedème de la glotte avec obstruction des voies ariennes, sifflements, bronchospasme, crises d'asthme, choc anaphylactique.

Voies urinaires : albuminurie, hématurie, oligurie, insuffisance rénale, anurie, rétention urinaire, difficultés de miction, incontinence urinaire, néphrose osmotique.

Autres réactions : prurit, céphalées, fièvre, frissons, transpiration, éternuements, grimaces, picotement des lèvres, de la langue et des membres, évanouissements, pâleur, étourdissements, acouphènes, tremblements, sécrétion et écoulement de larmes, diarrhée, anorexie, toux, malaise, vertiges, rigidité, tuméfaction des glandes salivaires (« iodisme »), crise thyrotoxique.

Des modifications passagères des résultats de certaines épreuves de laboratoire sont fréquentes.

La fréquence des réactions indésirables graves lors des interventions spéciales dépend de la sensibilité de l'organe à l'examen et également de la méthode d'intervention, du volume, de la concentration et du nombre d'injections administrées ainsi que de la présence et de la gravité d'une maladie préexistante. Ainsi, la fréquence des effets secondaires graves est généralement plus élevée lors de l'artériographie cérébrale et de la coronarographie. Les réactions indésirables suivantes, survenues lors d'interventions particulières, méritent d'être mentionnées :

Coronarographie et ventriculographie gauche : Arythmies cardiaques graves, y compris tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bradycardie, bloc cardiaque, modifications de l'ECG; arrêt cardiaque, hypotension, choc, douleurs thoraciques, ischémie du myocarde, thrombose coronarienne, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mort. Les complications dues à l'intervention comprennent la dissection et la perforation des artères coronaires avec tamponnade, hémorragie, thrombose, déplacement de plaques athéroscléreuses et arrêt sinusal.

Angiographie chez les enfants : Lors d'une étude clinique menée chez 76 enfants soumis à l'angiocardiographie, on a signalé deux effets indésirables (2,6 %) qui pourraient ou non être reliés à l'administration d'ISOVUE. Les deux patients étaient âgés de moins de 2 ans et souffraient d'une cardiopathie cyanogène accompagnée d'une anomalie ventriculaire droite sous-jacente et d'une circulation pulmonaire anormale. Chez un patient, la cyanose préexistante a été passagèrement exacerbée par suite de l'administration d'ISOVUE. Chez le second, la diminution de l'irrigation périphérique préexistante a été intensifiée pendant les 24 heures qui ont suivi l'intervention (voir les 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour trouver de plus amples renseignements sur le risque élevé auquel sont exposés ces patients).

Artériographie cérébrale : Convulsions, thrombose, embolie des vaisseaux cérébraux, infarctus cérébral, hémiparésie passagère ou persistante, cécité et autres troubles de la vision, de l'élocution et de certaines fonctions des nerfs crâniens, modifications de l'EEG, délire, coma, arythmies, collapsus circulatoire et arrêt cardiorespiratoire. Des anomalies permanentes sont possibles.

Veinographie et artériographie périphériques : Les réactions indésirables observées au cours de la veinographie et de l'artériographie périphériques peuvent être dues à l'injection de la substance de contraste ou à un traumatisme au cours de l'intervention. Les réactions indésirables signalées comprennent la douleur des membres, des spasmes artériels passagers, la perforation des vaisseaux, l'extravasation avec altération tissulaire, l'hémorragie, la formation d'hématomes, la lésion des nerfs et d'autres structures proches des vaisseaux, la thrombose, l'embolie, la gangrène, la thrombophlébite, les anévrismes disséquants, les fistules artérioveineuses, le déplacement de plaques athéromateuses, les injections sous l'intima, la dissection des vaisseaux. L'hypotension peut survenir particulièrement après l'injection intra-artérielle de la substance de contraste.

Angiographie intra-artérielle par soustraction numérique : Des effets nocifs peuvent aussi se produire par suite de la manipulation du cathéter dans les diverses parties du réseau vasculaire ou par suite de l'administration de la substance de contraste. On a signalé l'insuffisance rénale, la thromboembolie, l'hémiparésie, des troubles de la vision, l'aphasie, des convulsions, le coma et la perte de conscience.

Densification par voie intraveineuse lors de la tomodensitométrie : Par suite de l'injection de doses relativement élevées de substance de contraste utilisées dans cette intervention, on a signalé des modifications neurologiques passagères ou permanentes.

Administration sous-arachnoïdienne : Par suite de l'administration sous-arachnoïdienne d'ISOVUE, comme dans le cas de l'administration d'autres substances de contraste non ioniques couramment utilisées, les réactions indésirables les plus graves sont celles qui touchent le système nerveux central. Leur incidence augmente si les segments supérieurs de la moelle épinière sont exposés à la substance de contraste. La concentration et la quantité de substance de contraste administrée semblent également avoir une relation directe avec la fréquence et la gravité de ces effets nocifs.

Les réactions indésirables qui surviennent lors de l'administration sous-arachnoïdienne d'autres substances de contraste iodées non ioniques peuvent également survenir lors de l'utilisation d'ISOVUE. La plupart des réactions indésirables se produisent plusieurs heures après l'intervention, ce qui dicte une observation étroite et prolongée du patient.

Les effets indésirables les plus graves qui touchent le système nerveux central sont les suivants : les convulsions, la myélite et l'encéphalite toxique, la méningite aseptique avec troubles graves de fonctionnement du système nerveux central et périphérique. Les réactions indésirables signalées sont les suivantes : crise d'épilepsie avec oedème cérébral, hémorragie cérébrale, hémorragie méningée, coma et mort. Un début précoce des attaques (moins de deux heures) indique une pénétration intracrânienne précoce et massive de la substance de contraste. Les réactions suivantes se sont manifestées : convulsions de la moelle épinière, hyperréflexie, hypertonie, myoclonie, fasciculation, hyperkinésie, myélite transverse, tétraplégie, hémiplégie, paraparésie spasmodique, syndrome de la queue de cheval, rétention urinaire, incontinence fécale, troubles sensoriels et moteurs, cécité corticale passagère ou persistante, amblyopie, diplopie, perte unilatérale ou bilatérale de la vision, faiblesse oculomotrice, paralysie du sixième nerf, nystagmus, surdité, dysphasie, dysarthrie, paralysie, flaccidité, aréflexie, faiblesse musculaire, douleur nerveuse radiculaire, neuropathie périphérique, syndrome de toxicité cérébrale, confusion, hallucinations, désorientation, dépersonnalisation, psychose, diminution de la concentration, troubles de mémoire, amnésie, appréhensions, angoisse, agitation, dépression, stupeur, somnolence et modifications de l'EEG. La méningite aseptique avec fièvre, méningisme, raideur de la nuque, photophobie, signes oculomoteurs et confusion mentale est habituellement précédée par des céphalées prononcées, des nausées et des vomissements; les ponctions lombaires révèlent une concentration élevée de leucocytes et de protéines et une concentration faible de glucose avec absence de micro-organismes.

Les réactions indésirables le plus fréquemment signalées sont les céphalées, les nausées, les vomissements et les douleurs musculo-squelettiques. Ces réactions sont habituellement retardées et disparaissent dans les 24 heures. Les céphalées peuvent être graves et persister pendant plusieurs jours ou semaines. On a également fréquemment signalé les réactions suivantes : douleurs lombaires, rigidité et douleurs dans la nuque, engourdissement, paresthésie, douleurs dans les jambes, irritation radiculaire, crampes musculaires, faiblesse musculaire, sciatique, irritation méningée, névralgie, vertiges, évanouissements, étourdissements, bouffées de chaleur, agitation, tremblements, acouphènes, transpiration, anorexie, pyrexie.

D'autres réactions comprennent : hypotension, hypertension, bradycardie, tachycardie, arythmies, réactions vasovagales, urticaire, bronchospasme, syndrome de détresse respiratoire, choc anaphylactique, arrêt cardiorespiratoire, douleurs thoraciques, congestion nasale, frissons, syndrome de Guillain-Barré, altérations des signes vitaux, de l'EEG, de l'ECG et des paramètres de laboratoire.

Bien qu'on ne l'ait pas signalé lors de l'administration d'ISOVUE, on ne peut exclure le risque de manifestation d'une arachnoïdite adhésive par suite de l'utilisation de substances de contraste hydrosolubles.

8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS APRÈS LA MISE EN MARCHÉ

TROUBLES ENDOCRINIENS

De rares cas où une épreuve de la fonction thyroïdienne indiquait une hypothyroïdie ou une suppression passagère de la sécrétion thyroïdienne ont été signalés après l'administration d'une substance de contraste iodée chez des adultes et des enfants, notamment chez des nourrissons. Certains patients ont été traités pour une hypothyroïdie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES GRAVES

L'administration intrathécale de corticostéroïdes avec l'iopamidol est contre-indiquée.

9.2 APERÇU DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Il ne faut pas effectuer de mélange avec d'autres médicaments avec l'iopamidol
- Les agents cholécystographiques oraux ne doivent pas être utilisés dans les 48 heures précédant l'injection du produit de contraste en raison de leur toxicité rénale chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT-MÉDICAMENT)
- Les médicaments abaissant le seuil de convulsion doivent être interrompus au moins 48 heures avant la myélographie et ne doivent pas être repris avant au moins 24 heures après la myélographie (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT–MÉDICAMENT)
- L'administration de vasopresseurs requiert une extrême prudence en raison de la potentialisation des effets neurologiques (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT–MÉDICAMENT)
- Le traitement par un biguanide (metformine) doit être interrompu 48 heures avant l'injection non urgente d'un produit de contraste ou au moment de l'injection du produit de contraste et n'être repris que 48 heures après l'injection du produit de contraste, seulement si la fonction rénale est adéquate et qu'elle demeure stable (augmentation du taux de créatinine inférieure à 25 % par rapport à la valeur de départ) (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT–MÉDICAMENT)
- Par suite de l'administration d'ISOVUE, les concentrations sériques d'iode seront plus élevées (voir 9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT–TESTS DE LABORATOIRE)

9.3 INTERACTIONS MÉDICAMENT–COMPORTEMENT

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENT–MÉDICAMENT

Un certain nombre de médicaments peuvent abaisser le seuil de convulsions (les dérivés de la phénothiazine, incluant ceux utilisés pour leurs propriétés antihistaminiques; les antidépresseurs tricycliques; les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO); les stimulants du système nerveux central; les analeptiques et les antipsychotiques). On devrait arrêter l'administration de ces agents au moins 48 heures avant la myélographie. On ne devrait pas les administrer non plus pour soulager les nausées et les vomissements pendant ou après la myélographie. Par ailleurs, on devrait attendre au moins 24 heures après la procédure pour reprendre l'administration.

Si l'injection d'une substance de contraste est indiquée par suite de l'administration de vasopresseurs, il faut faire preuve d'une extrême prudence, car les effets neurologiques peuvent être considérablement potentialisés.

Certaines publications indiquent que les patients qui prennent des bêtabloquants sont davantage prédisposés aux réactions indésirables graves aux substances de contraste. Par ailleurs, le traitement des réactions allergiques et anaphylactoïdes chez ces patients est plus difficile. On doit administrer l'épinéphrine avec prudence, car elle peut ne pas entraîner ses effets habituels. D'une part, des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour contrer les bronchospasmes, mais, d'autre part, ces doses peuvent entraîner une stimulation alpha-adrénergique excessive, s'accompagnant d'hypertension, de bradycardie réflexe et d'un bloc cardiaque ainsi que d'une potentialisation possible du bronchospasme. On peut essayer de remplacer l'administration de doses élevées d'épinéphrine par un traitement de soutien vigoureux, comme l'apport de liquides et l'administration de bêta-agonistes, tels que le salbutamol ou l'isoprotérénol par voie parentérale pour soulager le bronchospasme, et de norépinephrine pour corriger l'hypotension.

On a signalé des cas de toxicité rénale chez quelques patients souffrant de dysfonction hépatique qui ont reçu des agents cholécystographiques par voie orale suivis par l'administration de substances de contraste par voie parentérale. L'injection parentérale d'une substance de contraste devrait par conséquent être retardée d'environ 48 heures chez les patients ayant reçu une substance de contraste cholécystographique.

Il ne faut pas effectuer de mélange avec d'autres médicaments avec l'iopamidol.

Biguanides (metformine) : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou de néphropathie chronique grave, l'élimination des biguanides par l'organisme peut être diminuée, ce qui entraîne une accumulation et une acidose lactique. Puisque l'administration d'ISOVUE peut entraîner une insuffisance rénale ou aggraver une insuffisance rénale existante, les patients traités par la metformine, en particulier ceux atteints d'insuffisance rénale, sont plus exposés à un risque d'acidose lactique. Par mesure de précaution, le traitement par un biguanide doit être interrompu 48 heures avant l'injection non urgente d'un produit de contraste ou au moment de l'injection du produit de contraste et n'être repris que 48 heures après l'injection du produit de contraste, seulement si la fonction rénale est adéquate et qu'elle demeure stable (augmentation du taux de créatinine inférieure à 25 % par rapport à la valeur de départ).

9.5 INTERACTIONS MÉDICAMENT–ALIMENT

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 INTERACTIONS MÉDICAMENT–PLANTE MÉDICINALE

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 INTERACTIONS MÉDICAMENT–TESTS DE LABORATOIRE

On peut noter une modification passagère de la numération leucocytaire et érythrocytaire, des concentrations sériques de calcium, de créatinine, de transaminase glutamique oxaloacétique (AST) et des concentrations urinaires d'acide urique; une albuminurie passagère peut également survenir. Ces résultats n'ont pas été associés à des manifestations cliniques.

Par suite de l'administration d'ISOVUE, les concentrations sériques d'iode seront plus élevées. Par conséquent, les mesures de l'iode liée aux protéines et de la fixation de l'iode radioactif ne pourront refléter fidèlement la fonction thyroïdienne pendant plusieurs semaines après l'administration. Toutefois, les résultats des tests d'exploration fonctionnelle thyroïdienne qui ne dépendent pas des évaluations des concentrations d'iode, par exemple, le test de fixation de la triiodothyronine (T3) sur une résine échangeuse d'ions et le test de thyroxine (T4) libre ou totale, seront moins influencés par l'administration d'une substance de contraste. Les tests qu'il faut nécessairement effectuer et dont les résultats pourraient être faussés par la substance de contraste devraient avoir lieu avant l'administration de cette dernière.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 MODE D'ACTION

L'iopamidol est un agent de contraste radiologique hydrosoluble, iodé, néphrotrope et faiblement osmolaire.

L'injection intravasculaire d'ISOVUE (injection d'iopamidol) opacifie les vaisseaux par lesquels passe la substance de contraste, ce qui permet de visualiser par radiographie les vaisseaux des organes internes et des membres jusqu'à ce qu'une hémodilution notable se produise.

10.2 PHARMACODYNAMIE

ADMINISTRATION INTRAVASCULAIRE

Par suite de l'administration d'une substance de contraste par voie intraveineuse, l'augmentation de la densité (augmentation de l'absorption des rayons X) dans les tissus non nerveux dépend de la présence d'iode dans les compartiments vasculaires et extravasculaires (extracellulaires). Ce phénomène est lié à la vitesse d'administration, à la quantité de substance de contraste administrée, au débit sanguin, à la vascularité, à la perméabilité des capillaires, à la diffusion extravasculaire et à la filtration rénale.

Les concentrations sanguines maximales d'iode surviennent immédiatement après l'administration rapide par voie intraveineuse, puis elles chutent rapidement, à mesure que la substance de contraste est diluée dans le volume plasmatique et diffuse des espaces vasculaires vers les espaces extravasculaires. L'équilibre entre les concentrations d'iode plasmatique et extravasculaire survient en quelques minutes.

La densification (augmentation de la différence de densité entre des tissus avoisinants) est le résultat des différences entre les concentrations d'iode des espaces vasculaires et extravasculaires des tissus normaux et anormaux, ce qui peut accentuer les différences inhérentes entre les densités tissulaires préexistantes. Grâce à la densification, une lésion pathologique peut révéler une densité accrue ou réduite comparativement au tissu normal environnant. Toutefois, certaines lésions resteront ou deviendront isodenses et, par conséquent, elles ne pourront être décelées par la densification. Dans la plupart des cas, la densification atteint un maximum immédiatement après l'injection d'un bolus intraveineux.

On peut visualiser l'iopamidol dans le parenchyme rénal, dans les 30 à 60 secondes qui suivent l'administration intraveineuse rapide. L'opacification des calices et du bassinet, chez les patients dont la fonction rénale est normale, se produit en 1 à 3 minutes, le contraste optimal étant atteint 5 à 15 minutes plus tard. Chez les patients qui souffrent d'altération rénale, la visualisation par contraste peut être retardée ou peut ne jamais se produire. Étant donné la plus faible osmolalité d'ISOVUE, la diurèse qui suit son administration peut être moindre que celle entraînée par des doses comparables de diatrizoate de méglumine et de diatrizoate de sodium, phénomène qui peut entraîner une augmentation relative de la concentration d'iode dans le système collecteur rénal.

Les expériences faites avec ISOVUE semblent indiquer qu'il provoque généralement moins de malaises (par exemple, douleur ou sensation de chaleur, ou les deux) lors de l'artériographie périphérique que les substances de contraste ioniques classiques.

Lors des études cliniques où ISOVUE a été administré par voie intravasculaire, on a noté des modifications passagères significatives des signes vitaux et des paramètres hémodynamiques, mais elles étaient généralement moindres que dans le cas des substances de contraste ioniques classiques.

Les études *in vitro* effectuées sur le sang des animaux ont montré que plusieurs substances de contraste radio-opaques, y compris l'iopamidol, peuvent provoquer une légère agrégation des plaquettes, une légère réduction de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, une légère chute des facteurs de coagulation plasmatique, incluant le temps de Quick et le temps de céphaline, et une légère déplétion des taux de fibrinogène.

Aucun signe d'activation du complément n'a été révélé *in vivo* chez les sujets normaux.

L'iopamidol ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique intacte de façon notable chez les lapins par suite de l'administration par voie intravasculaire.

Les études *in vitro* ont montré que l'iopamidol entraînait la libération de l'histamine des mastocytes de rat et qu'il n'a pas provoqué d'hémolyse des érythrocytes humains.

ADMINISTRATION SOUS-ARACHNOÏDIENNE

À la suite de l'administration sous-arachnoïdienne lombaire, la radiographie classique continuera à donner un bon contraste pendant au moins 30 minutes. Après environ une heure, le degré de contraste ne sera généralement pas suffisant pour poser un diagnostic en raison de la diffusion de la substance dans le liquide céphalo-rachidien et de son passage vers la circulation générale.

Après l'administration sous-arachnoïdienne lombaire de l'iopamidol, quelle que soit la position du patient, la diffusion dans le liquide céphalo-rachidien se produit vers le haut, dans les citernes intracrâniennes sous-arachnoïdiennes et les ventricules cérébraux, le produit pouvant finalement pénétrer dans le cortex cérébral.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Dans le cadre de dix études radiographiques (ventriculographie, myélographie, cisternoventriculographie, urographie, angiographie, artériographie, aortographie et arthrographie) sur le rat, le lapin et le chien, une excellente visualisation a pu être obtenue avec une dose unique d'iopamidol.

L'administration par voie intraveineuse de 4 mL/kg d'iopamidol (400 mg I/mL) sur quatre chats anesthésiés a provoqué des baisses transitoires de la tension artérielle moyenne (11 %), de la pression ventriculaire gauche (7 %), du dP/dt (16 %) et du rythme cardiaque (18 %). Ces changements ont été beaucoup moins importants, tant en gravité qu'en durée, que ceux provoqués par une dose de 4 mL/kg des deux agents de comparaison, l'iothalamate de méglumine et sodium (400mg I/mL), ainsi que le diatrizoate de méglumine et sodium (370 mg I/mL). Une hausse transitoire du rythme respiratoire (+30 %) a été constatée, et il n'y a eu aucun changement dans les lectures de l'ECG. Des changements similaires ont été observés avec les deux agents de comparaison.

Chez des chiens anesthésiés (4 ♂, 4 ♀), des injections intracarotidiennes de 1 et 2 mL/kg d'iopamidol (400 mg I/mL) ont entraîné une réduction de la pression diastolique de 19 % et 25 %, une réduction du rythme cardiaque de 24 % et 34 %, une asystole maximale d'une durée de 0,64 et 0,93 seconde et une hausse du rythme respiratoire de 168 % et 164 %, respectivement. Dans un groupe de chiens similaire, les mêmes doses administrées par voie intraventriculaire ont produit une baisse transitoire de la tension artérielle moyenne de 4 % et 10 %, une réduction transitoire de 3 % et 5 % de la pression ventriculaire gauche, une réduction du dP/dt (0,8 % et 0,5 %) et une hausse de 16 % et 35 % du rythme respiratoire, respectivement.

Lors d'une étude visant à déterminer les effets de l'iopamidol sur le tonus vasculaire périphérique au moyen d'une perfusion dans la patte arrière de chiens (n=4), l'injection de 1 mL d'iopamidol (370mg I/mL) a causé une réduction de 11 % de la pression de perfusion, alors que du métrizamide et de l'iothalamate de méglumine avec sodium, à la même dose et de même teneur en iode, a provoqué une réduction d'environ 25 %.

Dix lapins néo-zélandais ont reçu une injection aortique de 1 mL d'iopamidol (400 mg I/mL). Un autre groupe de dix lapins a reçu une injection similaire d'iothalamate de sodium de même concentration. On a observé des changements de +8,7 % et de –6,2 %, respectivement, de la clairance de l'acide paraaminohippurique (PAH) et de –7,7 % et de –23,1 % de la clairance de la créatinine.

Dans une étude visant à déterminer les effets d'injections intracarotidiennes d'agents de contraste sur la barrière hémato-encéphalique de lapins anesthésiés (n=12/agent), l'iopamidol (30 mL à une concentration de 400 mg I/mL) n'a eu aucune incidence sur la perméabilité des vaisseaux cérébraux, comme le prouve l'absence de coloration du tissu cérébral après l'injection subséquente par voie intraveineuse d'une solution de bleu de trypan. Avec l'iothalamate de méglumine (30 mL à une concentration de 282 mg I/mL), une coloration du tissu cérébral a été observée chez 7 des 12 animaux traités.

Chez six lapins anesthésiés, l'administration de 3 mL/kg d'iopamidol (400 mg I/mL) dans l'oreillette droite, a entraîné une hausse de 28 % de la pression artérielle pulmonaire et de 17 % de la pression aortique moyenne.

L'administration intracérébrale de 0,05 mL d'iopamidol (370 mg I/mL) à des groupes de 24 ♀ et de 24 ♂ a causé une diminution de 29 % de la motilité spontanée (activité motrice) chez les souris mâles, mais pas chez les femelles. Chez des rats ayant reçu une dose de 0,24 mL/kg d'iopamidol (300 mg I/mL) par voie intracérébrale, la coordination motrice (mesurée par la méthode du tambour rotatif) a diminué chez 2 des 12 femelles et 4 des 12 mâles.

L'iopamidol (0,2 mL/kg à 300 mg I/mL) a augmenté la pression intravésicale et réduit la motilité spontanée de la vessie sur 3 parmi 8 chats ayant reçu une injection dans l'espace sous-arachnoïdien lombaire.

Une seule dose de 0,125 mL/kg d'iopamidol à une concentration de 400 mg I/mL (équivalant à 50 mg I/kg) a été administrée par voie intracisternale après ponction sous-occipitale de la citerne cérébellomédullaire à 4 chiens beagle anesthésiés. Des prélèvements de liquide céphalorachidien, obtenus de manière semblable, ainsi que de sérum, ont été effectués à divers moments durant la période d'étude de 144 heures. Un échantillon d'urine a été prélevé toutes les 24 heures. L'iopamidol a été rapidement éliminé du liquide céphalorachidien et du sérum après l'injection. Les concentrations moyennes d'iopamidol dans le liquide céphalorachidien étaient de 11 500±4 000 µg/mL après 6 h, de 1 220±1 150 µg/mL après 24 h, de 70,9±33,1 µg/mL après 72 h et de 11,2±3,4 µg/m après 144 h. Les teneurs moyennes d'iopamidol dans le sérum ont atteint un pic de 54,1±23,8 µg/mL 4 h après l'injection, pour ensuite chuter à 5,55±1,94 µg/mL après 24 h et à 0,14±0,12 µg /mL après 144 h. L'iopamidol a rapidement été excrété par les reins. Après 24, 72 et 144 heures après l'injection, le pourcentage cumulatif de la dose excrétée dans les urines était de 46,2±2,8 %, de 72,1±3,2 % et de 75,0±1,2 %, respectivement.

Après une administration intraveineuse de 50 et 200 mg I/kg d'iopamidol (400 mg I/mL) à deux groupes de 5 lapins et de 2 chiens, l'iopamidol a été excrété presque exclusivement par les reins (88 % et 93 % chez les lapins; 99 % et 97 % chez les chiens). L'excrétion biliaire représentait moins de 1 % pour les deux espèces animales.

Trois lapins et un chien ont reçu une dose unique de 200 mg I/kg (0,5 mL/kg de 400 mg I/mL) par voie intraveineuse. L'analyse chromatographique des prélèvements de sang, d'urine et de bile pris après 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 heures après l'injection n'a pas révélé la présence de métabolites.

Chacun des trois chiens beagle anesthésiés a reçu des doses intraveineuses d'iopamidol équivalant à 0,5, 2 et 8 g I/kg, à un intervalle de 60 minutes, et à un débit de 1 mL/sec (1,35, 5,4 et 21,6 mL/kg d'une solution à 370 mg I/mL, respectivement). Les changements transitoires de l'ECG observés après les doses de 2 et 8 g I/kg sont notamment une hausse des intervalles PQ, QT et QRS, une hausse de l'amplitude des ondes R et S et une baisse de l'amplitude de l'onde Q. Après 8 g I/kg, on a constaté une baisse transitoire, suivie d'une hausse de l'amplitude de l'onde P, ainsi qu'une très légère dépression transitoire du segment ST et de l'inversion de l'onde T. Les modifications transitoires liées à la dose observée après chaque injection sont notamment une hausse du rythme respiratoire, du volume d'urine et de l'excrétion urinaire du sodium et du potassium, ainsi qu'une diminution des protéines totales sériques, de l'osmolalité de l'urine et de la phase de pré-éjection (un indice du fonctionnement myocardique). Les modifications transitoires observées après seulement les deux doses les plus élevées sont notamment la hausse de l'osmolalité du sérum et la baisse du sodium et du potassium sérique, de l'hématocrite et de la pression artérielle. Le rythme cardiaque a chuté brièvement, puis a augmenté après l'injection de ces doses. Le débit de filtration glomérulaire s'est accru après les doses de 0,5 et 2 g I/kg, mais pas de façon liée à la dose après la dose la plus élevée. Une hausse transitoire liée à la dose du flux sanguin rénal a été observée après chaque injection. On a cru que les modifications de l'hématocrite, des électrolytes sériques, de l'osmolalité du sérum et des protéines totales sériques étaient attribuables au volume important et à la forte concentration de la solution injectée. On a également pensé que certaines des constatations de l'ECG étaient dues à l'effet de l'injection rapide d'un volume important de solution.

Dans le cadre d'expériences *in vitro*:

- l'iopamidol (37 mg I/mL de sang) n'a pas causé l'hémolyse des érythrocytes humains ni leur agrégation une fois ajouté à du sang entier humain
- la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes a diminué de 1±8,5 % et de 11±5 % dans le sang de lapins traité au citrate contenant 0,38 et 3,8 mg I/mL d'iopamidol. L'iopamidol (3,8 mg I/mL) ajouté à du sang de chien traité au citrate a réduit la VS de 10 %
- l'agrégation plaquettaire a été induite d'environ 8 et 20 % après l'ajout de 0,1 et 0,3 mL d'une solution d'iopamidol 300 mg I/mL dans le sang de rat
- les taux de fibrinogène ont été réduits, alors que les temps de prothrombine et de thromboplastine partielle ont augmenté de façon liée à la dose après l'ajout de 15, 27 et 50 mg I/mL d'iopamidol au plasma de rat et de chien;
- l'iopamidol (3 mL à 400 mg I/mL) a causé une réaction inotropique positive (37 %) et une réaction chronotropique négative (14 %) dans les préparations de coeurs de lapin isolés
- l'iopamidol (150 mg I/mL) a provoqué la libération d'histamine (48 %) dans des mastocytes de rat
- des échantillons de plasma de lapin et de chien et de sérum-albumine humaine (2 mL) contenus dans des tubes pour dialyse ont été dialysés dans des solutions tampons de phosphate de 10 mL (pH 7,3) contenant jusqu'à 2 mg d'iopamidol (solution de 400 mg I/mL). Aucune liaison aux protéines plasmatiques n'est survenue
- des échantillons (1 mL) contenant jusqu'à 30 microgrammes d'iopamidol (400 mg I/mL) ont été ajoutés à 5 mL de liquide céphalorachidien de lapin ou de chien, puis analysés pour tester la liaison protéinique par filtration moléculaire. Aucune liaison n'a été observée

10.3 PHARMACOCINÉTIQUE

ABSORPTION

Administration intravasculaire

À la suite d'une injection intravasculaire, l'iopamidol est immédiatement dilué dans le plasma.

Administration sous-arachnoïdienne

Par suite de l'administration par voie intrathécale, l'iopamidol paraît dans le plasma en moins d'une heure après l'injection et presque toute la quantité de médicament se retrouve dans la circulation générale en l'espace de 24 heures.

DISTRIBUTION

Le calcul du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre indique que l'iopamidol se répartit entre les compartiments où circule le sang et les autres compartiments qui contiennent des liquides extracellulaires. L'iopamidol ne semble pas s'accumuler de façon notable dans les tissus. Les études in vitro révèlent que l'iopamidol ne se lie ni aux protéines sériques et plasmatiques ni à celles contenues dans le liquide céphalorachidien.

MÉTABOLISME

Aucun métabolisme, désiodation ou biotransformation notables ne surviennent.

ÉLIMINATION

Administration intravasculaire

La pharmacocinétique de l'iopamidol, administré par voie intraveineuse à des sujets normaux, est conforme à un modèle ouvert à deux compartiments avec une élimination de premier ordre (une phase rapide alpha de distribution du médicament et une phase lente bêta d'élimination). La demi-vie d'élimination du sérum ou du plasma est d'environ 2 heures et elle ne dépend pas de la dose.

L'iopamidol est excrété à l'état inchangé, surtout par filtration glomérulaire, mais l'excrétion tubulaire peut aussi entrer en jeu. En l'absence de dysfonction rénale, l'excrétion urinaire cumulative de l'iopamidol, exprimée en pourcentage de la dose intraveineuse administrée, est d'environ 35 à 40 p. cent, après 60 minutes, d'environ 80 à 90 p. cent, après 8 heures et d'environ 90 p. cent ou plus, pendant les 72 à 96 heures qui suivent l'administration. Chez les sujets normaux, environ 1 p. cent ou moins de la dose administrée apparaît dans les échantillons cumulatifs de matières fécales prélevés après 72 à 96 heures. Chez les sujets qui présentent une diminution de la fonction rénale, la demi-vie d'élimination est prolongée selon le degré d'altération. Chez ces patients, l'excrétion biliaire augmente de façon significative.

Administration sous-arachnoïdienne

L'iopamidol est excrété principalement par les reins après injection intrathécale et on n'en retrouve pratiquement aucune trace dans le plasma 48 heures plus tard. Chez les adultes, environ 66 p. cent (entre 29 et 100 p. cent) de la dose administrée se retrouve à l'état inchangé dans l'urine après 48 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver la préparation à la température ambiante (15°C à 30°C), à l'abri de la lumière. Examiner la solution à l'œil nu et l'utiliser seulement si elle est transparente et dans une gamme de couleur qui va d'incolore à jaune pâle. Jeter toute portion inutilisée. En cas de cristallisation de la substance de contraste, on peut la clarifier en amenant le contenu de la fiole à une température qui équivaut à celle de la solubilité maximale de l'iopamidol (entre 10°C et 20°C); les cristaux ne se dissolvent pas à des températures plus élevées. Agiter délicatement la fiole pendant 2 à 3 minutes ou jusqu'au moment où les cristaux se dissolvent de nouveau. Ne pas utiliser la solution si les cristaux ne sont pas dissous. Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mode d'emploi pour l'utilisation correcte d'ISOVUE Multipack 300 (injection d'iopamidol, 300 mg I/mL) et d'ISOVUE Multipack 370 (injection d'iopamidol, 370 mg I/mL)

Le transfert d'ISOVUE à partir de son emballage en vrac à la pharmacie doit se faire dans un endroit approprié, comme sous une hotte à flux laminaire, au moyen d'une technique aseptique.

La membrane qui ferme le contenant ne peut être perforée qu'une fois, au moyen d'un dispositif de transfert adéquat.

Il faut prélever le contenu sans retard. Par contre si cela se révèle impossible, une période maximum de dix heures après la perforation de la membrane est autorisée pour que s'effectue l'opération de transfert de la solution.

La température du contenant une fois la membrane perforée ne doit pas excéder 25°C.

PARTIE II

INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

NOM PROPRE

iopamidol

NOM CHIMIQUE

(S)-N,N'-bis[2-hydroxy-l-(hydroxymethyl)ethyl]-2,4,6-triiodo-5-lactamidoisophthalamide.

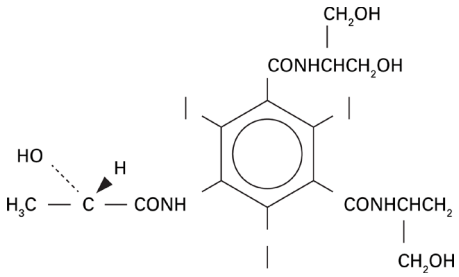
FORMULE MOLÉCULAIRE

$C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$

MASSE MOLÉCULAIRE

777,09

FORMULE DE STRUCTURE



PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

Poudre blanche, cristalline, inodore, très soluble dans l'eau et le méthanol; pratiquement insoluble dans le chloroforme.

L'osmolalité de l'iopamidol dépasse quelque peu celle du liquide céphalorachidien (environ 301 mOsm/kg H_2O) et du plasma (environ 285 mOsm/kg H_2O), mais elle est considérablement plus faible que celle des substances de contraste ioniques conventionnelles d'une teneur équivalente en iode.

	CONCENTRATION D'IOPAMIDOL		
PARAMÈTRE	41 %	61 %	76 %
Concentration (mg I/ml)	200	300	370
Osmolalité à 37 °C (mOsm/kg H_2O)	413	616	796
Viscosité (cP) à 37 °C à 20 °C	2,0 3,3	4,7 8,8	9,4 20,9
Poids spécifique à 37 °C	1,216	1,328	1,405

CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Composition : ISOVUE (iopamidol) est une solution stérile d'iopamidol dans de l'eau pour injection. La solution contient également de la trométhamine (0,1 p. cent) comme tampon et de l'édétate de calcium disodique (EDTA) (entre 0,017 et 0,048 p. cent) comme agent d'isolement moléculaire; elle ne contient aucun agent de conservation. Le pH a été ajusté entre 6,5 et 7,5 avec de l'acide chlorhydrique.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 CONCEPTION DE L'ESSAI ET CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE L'ÉTUDE

ISOVUE (iopamidol) a été évalué dans un essai clinique avec 76 patients pédiatriques soumis à l'angiocardiographie.

Lors d'une étude clinique prospective menée chez des patients soumis à une intervention par voie intraveineuse, 169 284 patients ont reçu une substance de contraste ionique à osmolarité élevée.

Un autre groupe de 168 363 patients a reçu une substance de contraste non ioniques à faible osmolarité, principalement de l'iopamidol.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

TOXICOLOGIE GÉNÉRALE

TOXICITÉ AIGUË

VOIE D'ADMINISTRATION	ESPÈCES	NOMBRE D'ANIMAUX	SEXE / # PAR GROUPE	DL_{50} (G/KG)		SIGNES TOXIQUES
				iopamidol	iode	
Intraveineuse	souris	40	(4♀, 4♂)	44,5	21,8	Dyspnée, rotation fréquente et laborieuse, ainsi que convulsions toniques et cloniques. Symptômes observés quelques heures après l'injection. Absents après 24 heures. Prostration profonde et mort. La mort est survenue dans les 24 heures chez les souris; dans l'heure chez les rats; après 5 minutes chez les lapins et entre 1 et 3 jours chez les chiens.
	rat	32	(4♀, 4♂)	28,2	13,8	
	lapin	18	(3♀, 3♂)	19,6	9,6	
	chien	20	(2♀, 2♂)	34,7	17,0	
Intrapéritonéale	souris	32	(4♀, 4♂)	28,0	13,7	Motilité spontanée réduite, perte de la force de préhension, convulsions, perte de tonus musculaire, perte de poids, bradypnée, dyspnée, collapsus, prostration et mort. Symptômes observés plusieurs heures après la dose, jusqu'à 24 heures. Mort après ½ à 4 jours chez les animaux adultes, après 1 heure à 5 jours chez les nouveau-nés et après 5 heures à 3 jours chez les jeunes rats.
	rats adultes	32	(4♀, 4♂)	24,3	11,9	
	rats nouveau-nés	120	(10♀, 10♂)	72,5	35,5	
	jeunes rats	56	(5♀, 5♂)	29,4	14,4	
Orale	souris	8	(4♀, 4♂)	>49	>24	Aucun décès ou signe de toxicité apparent.
	rat	8	(4♀, 4♂)	>49	>24	
Intracérébrale	souris	n.d.	(4♀, 4♂)	3,02	1,48	Prostration, dyspnée et convulsions tonoclonique (3-4 heures). Mort dans les 48 heures.
	rat	n.d.	(4♀, 4♂)	>0,24	>0,12	Prostration, dyspnée et réduction de la motilité. Aucun décès.
Intracisternale	rat	n.d.	(4♀, 4♂)	>0,24	>0,12	Prostration et dyspnée après 2 heures. Aucun symptôme après 24 heures. Aucun décès.
	lapin	n.d.	(4♀, 4♂)	>0,82	>0,40	Dyspnée, convulsions tonocloniques, étirement tonique et perte du réflexe de redressement (3-4 heures).

n.d. = non disponible

TOXICITÉ SUBAIGUË

VOIE D'ADMINISTRATION	ESPÈCES	NOMBRE D'ANIMAUX	DOSE QUOTIDIENNE (ML/KG)	DURÉE DE L'ÉTUDE (JOURS)	SIGNES TOXIQUES
Intraveineuse	rat	60 (30 ♀, 30 ♂)	2,5, 5,0, 7,5 (solution de 400 mg I/mL)	28	Aucune modification du poids corporel et aucun signe clinique de toxicité. Réduction du poids spécifique de l'urine, réduction de l'hémoglobine, hausse du temps de thromboplastine partielle, baisse ou hausse du fibrinogène plasmatique, baisse de la sérum-albumine, du rapport albumine-globuline, de l'azote urique du sang, de la bilirubine totale, du SGOT, du SGPT et du phosphore, ainsi que hausse ou baisse de la concentration de chlorure et de l'activité de la thyroïde.
Intraveineuse	rat	60 (30 ♀, 30 ♂)	4, 8, 16 (solution de 40 mg I/mL)	28	Coloration bleue de la peau, diurèse, diarrhée, dommages mécaniques aux veines, apport alimentaire réduit, poids corporel réduit, utilisation moins efficace des aliments, excrétion d'un plus petit volume d'urine plus concentrée et plus acide, hausse des valeurs SGPT, hausse du poids du foie, des reins et de la thyroïde, modifications dégénératives du foie et des reins, activation de la thyroïde.
Intraveineuse	chien	18 (9 ♀, 9 ♂)	2,5, 5,0, 10,0 (solution de 400 mg I/mL)	28	Aucune modification du poids corporel. Vomissements occasionnels, augmentation du poids spécifique de l'urine, élévation du SGPT, hausse ou baisse du chlorure dans le plasma, lésions rénales (gonflement et dissociation de l'épithélium tubulaire, présence de noyaux pyknotiques et de granulomes lymphocytaires), activation de la thyroïde.
Intrathécale	lapin	30 (15 ♀, 15 ♂)	0,17, 0,42, 1,0 (solution de 300 mg I/mL)	28	Aucune modification du poids corporel et aucun signe clinique de toxicité. Hausse de la bilirubine et des protéines totales, hyperglycémie, hausse ou baisse des valeurs SGPT, baisse de la teneur en potassium et hausse de la teneur en calcium, hausse du temps de prothrombine, augmentation du poids des reins, diminution du poids de la rate; liquide céphalorachidien : hausse du glucose et du SGOT, baisse du magnésium, hausse ou baisse du chlorure, baisse des concentrations de potassium, hausse du nombre de globules blancs.
Intracisternale	chien	18 (9 ♀, 9 ♂)	0,13, 0,30, 0,83 (solution de 300 mg I/mL)	28	Aucune modification du poids corporel et aucun signe clinique de toxicité. Hausse du temps de thromboplastine partielle et du temps de prothrombine plasmatique, baisse de la teneur du potassium plasmatique, présence de granulomes dans les reins, oedème et ischémie du bulbe rachidien; liquide céphalorachidien : hausse des protéines totales, des globules blancs et du SGOT.

GÉNOTOXICITÉ

Dans un essai d'Ames, des doses d'iopamidol de 10 à 1000 µg/plaque n'ont pas induit un nombre important de réversions chez les cinq souches de *Salmonella typhimurum utilisées*, qu'il y ait absence ou présence d'enzymes microsomales dans le foie des souris.

À une concentration de 1 000 ppm, l'iopamidol n'a pas induit de hausse significative des conversions génétiques chez *Saccharomyces cerevisiae*, analysées *in vitro* en présence ou en l'absence d'enzymes microsomales dans le foie des souris.

L'iopamidol n'a pas induit de hausse significative des taux de mutation dans la souche de levure *Schizosaccharomyces pombe*, que ce soit *in vitro* (en présence ou en l'absence d'enzymes microsomales dans le foie des souris) à une concentration de 1000 ppm, ou *in vivo* (souris) à une dose de 5 g/kg.

TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT

Au cours d'une étude, on a administré de l'iopamidol (solution de 400 mg I/mL) par voie intraveineuse à des groupes de 12 rats mâles en doses uniques quotidiennes de 1,5, 3,7 ou 10 mL/kg pendant 9 semaines, puis on les a jumelés à des femelles ayant reçu des doses semblables pendant 2 semaines. Après l'accouplement, la posologie s'est poursuivie jusqu'au 13e jour de gestation ou jusqu'au jour de la mise bas. Aucun effet sur la fonction gonadique, le cycle oestral, le comportement d'accouplement, la conception, la gestation précoce, l'organogenèse, la gestation tardive, la parturition, la lactation et la croissance des rejetons et de la fertilité subséquente n'a été constaté. L'indice de grossesse (pourcentage de femelles gestantes mettant bas des foetus vivants) était de 100 % dans les groupes témoins et de 92,9 %, 100 % et 87,5 % dans les groupes de dose respective. Le pourcentage de jeunes viables à 4 jours après la naissance était de 96,7 % dans les groupes témoins et de 91,9 %, 86,9 % et de 82,7 % respectivement, dans les groupes traités.

Dans le cadre d'une autre étude, de l'iopamidol (solution de 400 mg I/mL) a été administré par voie intraveineuse à des groupes de 15 rates gestantes du 6e au 16e jour de gestation, à des doses de 0, 1,5, 3,75 et 10 mL/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rejetons nés par césarienne au 21e jour de gestation. Les résorptions étaient moins nombreuses dans les groupes de dose faible et modérée (0,3/portée) que dans les groupes témoins (0,4/portée) et légèrement plus élevées dans le groupe de dose élevée (0,5/portée). Les pertes post-implantatoires suivent la même tendance (perte de 2,7 %, 2,4 % et 10,3 % par rapport à 5 % dans les groupes témoins). Le nombre moyen de foetus vivants par portée dans les groupes de dose faible et modérée est plus élevé que dans les groupes témoins (11,9 et 12,7 par rapport à 11,6). Le poids moyen des portées était de 3,9 g dans le groupe de dose faible, de 3,7 g dans le groupe de dose modérée et de 3,8 g dans les groupes témoins. À la dose élevée, il y a eu 10,9 foetus vivants par portée dont le poids moyen était de 3,6 g.

Chez les lapins, de l'iopamidol (400 mg I/mL) a été donné par voie intraveineuse à des groupes de 15 femelles gestantes à des doses quotidiennes de 0,7, 2,0 ou 5,0 mL/kg du 6e au 18e jour de gestation. Un groupe témoin a reçu des injections similaires de solution saline. Au 30e jour, les foetus ont été accouchés par césarienne, et leur morphologie externe, interne et squelettique a été examinée. Un lapin du groupe de dose modérée présentait de multiples malformations, alors qu'un autre souffrait d'une ascite et d'un kyste au foie. L'incidence de deux malformations chez 282 foetus a été jugée inférieure au taux de malformations spontanées chez ces espèces.

Des groupes de 20 rates gestantes ont reçu de l'iopamidol (370 mg I/mL) par voie intraveineuse à des doses uniques quotidiennes de 0, 2,8, 5,6 et 11,1 mL/kg du 15e jour de gestation jusqu'au 21e jour d'allaitement. On a constaté aucune preuve d'effets adverses sur les animaux de laboratoire en se fondant sur les indices de gestation, la durée de gestation, la parturition, l'allaitement, la mortalité maternelle et la taille de la portée, ainsi que sur l'apparence, le comportement, la croissance et la viabilité des rejetons. Seul le nombre moyen de foetus vivants à 4 jours postpartum avait légèrement diminué dans le groupe de dose élevée (7,7±6,8) par rapport aux groupes témoins (9,8±2,2).

PARTIE III

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ISOVUE[MD]

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ISOVUE et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ISOVUE.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux pour le type d'intervention que vous devez subir. Des effets indésirables importants peuvent survenir en cas d'utilisation accidentelle de la mauvaise voie d'administration. Ces effets indésirables importants comprennent : la mort, les convulsions, l'hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau), le coma, la paralysie, l'arachnoïdite (douleur dans le bas du dos ou dans les jambes), l'insuffisance rénale aiguë (problèmes rénaux sévères), l'arrêt cardiaque (coeur qui cesse de battre), les crises d'épilepsie, la rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés), l'hyperthermie (température du corps très élevée) et l'oedème cérébral (gonflement du cerveau).

Pour quoi ISOVUE est-il utilisé ?

ISOVUE est utilisé uniquement à des fins diagnostiques. On l'emploie seulement pour aider à déceler une maladie et non dans le cadre de son traitement.

- On peut l'utiliser pour réaliser une radiographie de l'appareil urinaire, de la colonne vertébrale ou des vaisseaux sanguins, et notamment des vaisseaux sanguins du coeur
- Ce médicament peut vous être administré avant ou pendant un examen d'imagerie de votre tête ou de votre corps réalisé à l'aide d'un tomodensitomètre (également appelé « tomodensitométrie » ou TDM). Ce type d'examen d'imagerie fait appel aux rayons X

Votre médecin vous indiquera quelle partie de votre corps sera examinée par TDM

Comment ISOVUE agit-il ?

ISOVUE est une substance de contraste contenant de l'iode. Elle est administrée avant une radiographie pour créer un contraste dans l'organisme. Ce contraste aide le médecin à repérer plus facilement les tissus de votre organisme ou toute irrégularité que ceux-ci pourraient présenter.

Quels sont les ingrédients dans ISOVUE ?

Ingrédients médicinaux :	iopamidol
Ingrédients non médicinaux :	acide chlorhydrique, eau pour injection, édétate de calcium disodique (EDTA) et trométhamine

ISOVUE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ISOVUE est une solution pour injection qui se présente en trois dosages : ISOVUE 200 (injection d'iopamidol U.S.P. à 200 mg I/mL), ISOVUE 300 et ISOVUE Multipack 300 (injection d'iopamidol U.S.P. à 300 mg I/mL) et ISOVUE 370 et ISOVUE Multipack 370 (injection d'iopamidol U.S.P. à 370 mg I/mL). ISOVUE est contenu dans des fioles, des seringues ou des flacons de divers volumes.

Ne prenez pas ISOVUE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'iopamidol, au colorant à base d'iode ou à d'autres produits contenant de l'iode, ou à l'un des ingrédients non médicamenteux d'ISOVUE
- vous avez des problèmes de foie ou de rein graves
- l'on vous a déjà administré ISOVUE et que la TDM doit être reprise immédiatement en raison de problèmes techniques
- vous prenez des médicaments pour diminuer l'inflammation (corticostéroïdes) et qu'ISOVUE vous sera injecté dans la colonne vertébrale
- le médicament vous sera injecté dans l'espace autour du cerveau
- vous avez une infection dans la région où la TDM doit être réalisée ou si vous avez une infection qui touche l'organisme entier (infection générale)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ISOVUE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- si vous allaitez ou prévoyez le faire, puisqu'il faut cesser l'allaitement pendant les 48 heures suivant l'administration d'ISOVUE
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à une substance de contraste
- si vous avez actuellement ou avez déjà eu une allergie (p. ex., le rhume des foins ou une allergie alimentaire) ou un asthme bronchique
- si vous avez une maladie du coeur ou de la circulation sanguine
- si vous avez à la fois des problèmes de foie et de rein
- si vous présentez une hyperactivité de la glande thyroïde ou un nodule thyroïdien ou si l'on soupçonne la présence de ces troubles chez vous
- si vous avez une maladie du rein
- si vous avez une affection caractérisée par la présence de toxines dans le sang (endotoxémie)
- si vous avez de la fièvre ou une température corporelle élevée
- si vous avez des poussées d'hypertension artérielle causées par une tumeur rare de la glande surrénale située près du rein (phéochromocytome)
- si vous êtes atteint(e) d'un cancer des cellules sanguines (myélome multiple)
- si vous êtes atteint(e) d'une affection vasculaire caractérisée par la formation de caillots dans certains petits vaisseaux sanguins des mains ou des pieds (maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante)
- si vous souffrez d'une surproduction de certaines protéines spéciales (paraprotéinémie)
- si vous souffrez d'une accumulation nocive d'homocystéine dans l'organisme (homocystinurie)
- si vous êtes atteint(e) de diabète
- si vous souffrez de déshydratation
- si votre pression artérielle est faible (hypotension)
- si votre pression artérielle est élevée (hypertension)
- si vous prenez des médicaments qui peuvent avoir un effet sur votre fonction rénale
- si vous avez une affection caractérisée par une augmentation du taux d'acide urique dans le sang (hyperuricémie) ou présentez un risque d'avoir cette affection
- si vous avez une pression intracrânienne élevée ou si l'on soupçonne la présence d'une tumeur dans votre crâne;
- si vous souffrez d'une affection du cerveau qui s'accompagne de convulsions
- si vous êtes atteint(e) de sclérose en plaques
- si vous êtes atteint(e) d'anémie à cellules falciformes (nombre insuffisant de globules rouges sains pour transporter l'oxygène dans l'organisme)
- si vous avez déjà présenté une perturbation de la circulation sanguine dans le cerveau
- si vous souffrez d'une affection caractérisée par une rupture de la barrière hématoencéphalique
- si vous avez un problème respiratoire (maladie pulmonaire)
- si vous planifiez de subir une intervention qui permettra à votre médecin de visualiser votre vésicule biliaire (cholécystographie orale)

Autres mises en garde à connaître ?

Fonction thyroïdienne

Les substances de contraste contenant de l'iode, comme ISOVUE, peuvent modifier l'activité de la glande thyroïde chez certains patients, à la fois chez les adultes et les nourrissons. Cette modification peut causer :

- une hypothyroïdie (c.-à-d. une quantité trop faible d'hormones thyroïdiennes dans le sang), ou
- une hyperthyroïdie (c.-à-d. une quantité trop élevée d'hormones thyroïdiennes dans le sang).

Fonction thyroïdienne chez les nourrissons

Chez les nourrissons, et plus particulièrement chez ceux qui sont nés trop tôt, les substances de contraste contenant de l'iode peuvent causer une hypothyroïdie qui :

- peut persister durant plusieurs semaines, voire un mois après le traitement
- peut nuire à la croissance et au développement
- peut nuire au développement mental
- peut nécessiter un traitement
- peut causer des symptômes comme
  - de la fatigue, un essoufflement, un ralentissement de la fréquence cardiaque
  - une diminution de l'appétit, une sensation de froid, une prise de poids
  - une raideur musculaire

Communiquez avec votre médecin si ces symptômes se manifestent chez votre nourrisson.

Votre médecin pourrait demander des analyses de sang pour votre nourrisson après le traitement pour surveiller son taux d'hormone thyroïdienne dans le sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ISOVUE :

- les médicaments qui servent à traiter la dépression (les inhibiteurs de la monoamine oxidase (MAO) et les antidépresseurs tricycliques)
- les médicaments qui servent à traiter la schizophrénie et le trouble bipolaire (les antipsychotiques)
- les médicaments qui servent à traiter les allergies, qui sont utilisés comme sédatif ou qui sont employés pour prévenir les vomissements (les dérivés de la phénothiazine)
- les médicaments qui servent à stimuler le cervau (les stimulants du SNC)
- d'autres agents contenant de l'iode qui sont administrés avant une radiographie de la vésicule biliaire
- les médicaments qui contractent les vaisseaux sanguins (les vasopresseurs)
- les bêta-bloquants, des médicaments qui servent à traiter l'hypertension et d'autres maladies du coeur
- les biguanides (comme la metformine), des médicaments qui servent à traiter le diabète

L'utilisation d'ISOVUE peut influer sur les résultats de certains tests de laboratoire (p. ex., l'épreuve de la fonction thyroïdienne ou les analyses de sang pour déceler la formation d'un caillot [coagulation] ou la dissolution d'un caillot [fibrinolyse]). Informez votre médecin si vous prévoyez subir l'un de ces tests prochainement.

Comment prendre ISOVUE :

ISOVUE sera toujours utilisé à l'hôpital ou dans une clinique et il vous sera administré par un professionnel de la santé qualifié et spécialement formé qui vous dira tout ce que vous devez savoir pour que le médicament soit utilisé de façon sécuritaire.

Dose habituelle :

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient le mieux pour le type d'intervention que vous devez subir.

Surdose:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ISOVUE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ISOVUE ?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ISOVUE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

La plupart des effets secondaires d'ISOVUE apparaissent de 1 à 30 minutes après son administration.

Après l'injection d'ISOVUE dans une artère ou une veine, vous pourriez éprouver :

- une sensation de chaleur
- une sensation de brûlure
- une rougeur (bouffée de chaleur)
- des nausées ou des vomissements
- une altération du goût

Après l'injection d'ISOVUE dans l'espace entourant la colonne vertébrale, vous pourriez éprouver :

- des maux de tête
- des nausées ou des vomissements
- des douleurs musculaires

Les effets secondaires énumérés dans le tableau ci-dessous peuvent se manifester plusieurs heures ou plusieurs jours après l'administration d'ISOVUE. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets secondaires après votre départ de l'hôpital ou de la clinique, rendez-vous directement au service des urgences de l'hôpital le plus proche.

Effets secondaires graves et mesures à prendre :

SYMPTÔME / EFFET	CONSULTEZ VOTRE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ		CESSEZ DE PRENDRE DES MÉDICAMENTS ET OBTENEZ DE L'AIDE MÉDICALE IMMÉDIATEMENT
	SEULEMENT SI L'EFFET EST GRAVE	DANS TOUS LES CAS	
PEU COURANT			
Battements cardiaques irréguliers, y compris des battements rapides		X	
Pression artérielle élevée ou faible			X
RARE			
Réactions allergiques, y compris une réaction allergique grave causant un état de choc ou un collapsus circulatoire : enflure du visage ou de la gorge, respiration sifflante, difficulté à respirer, oppression ou douleur dans la poitrine, éruption cutanée, étourdissements ou sensation de faiblesse (causée par une pression artérielle faible)			X
Battements cardiaques irréguliers, y compris des battements lents		X	
Problèmes de rein : miction difficile ou incontrôlable; production d'urine faible ou inexistante			X
Présence de liquide dans les poumons : grande difficulté à respirer si vous arrêtez de respirer pendant une courte période			X
Crise cardiaque : douleur, pression ou oppression intenses à la poitrine qui irradient dans le cou, la mâchoire ou le dos, nausées, essoufflement, sueurs froides, sensation de tête légère ou étourdissement soudain			X
Convulsions (crises)			X
Accident vasculaire cérébral : mal de tête soudain, faiblesse dans les bras ou les jambes, difficulté à parler, vision floue, somnolence, confusion			X
Perte de conscience			X
Problèmes cardiaques : insuffisance cardiaque, spasmes des artères, peau prenant une teinte bleutée ou pourpre en raison d'un manque d'oxygène			X
Crise d'asthme			X
Lésion cérébrale temporaire : coma, enflure du cerveau, stupeur («état de somnolence»), perte de mémoire temporaire, confusion			X
TRÈS RARE			
Réactions cutanées graves : éruption cutanée, formation de cloques et desquamation de la peau (peau qui pèle)			X

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver ISOVUE à la température ambiante (entre 15°C et 30°C), à l'abri de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ISOVUE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui enferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html), le site Web du fabricant www.bracco.com/fr-ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-465-5820.

Le présent dépliant a été rédigé par BRACCO IMAGING Canada.



BRACCO IMAGING Canada
11065 boul. L.-H. Lafontaine, Anjou, Quebec, Canada H1J 2Z4

Date de révision: decembre 2022