

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Omnipaque 180 mg I/ml solution injectable
 Omnipaque 240 mg I/ml solution injectable
 Omnipaque 300 mg I/ml solution injectable
 Omnipaque 350 mg I/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active	Dosage	Quantité par ml
Iohexol (INN)	180 mg I/ml	388 mg, soit 180 mg I
Iohexol (INN)	240 mg I/ml	518 mg, soit 240 mg I
Iohexol (INN)	300 mg I/ml	647 mg, soit 300 mg I
Iohexol (INN)	350 mg I/ml	755 mg, soit 350 mg I

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

L'iohexol est un produit de contraste radiographique. C'est un monomère non ionique, tri-iodé et hydrosoluble.

L'osmolalité et la viscosité d'Omnipaque sont les suivantes:

Concentration (mg I/ml)	Osmolalité*		Viscosité (mPa.s)	
	37 °C		20°C	37°C
180	0,36		3,2	2,0
240	0,51		5,6	3,3
300	0,64		11,6	6,1
350	0,78		23,3	10,6

*Méthode : osmométrie à pression de vapeur.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
 Solution stérile aqueuse, claire et incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

Produit de contraste radiographique pour l'angiographie, l'angiographie intra-artérielle numérique, l'urographie, la myélographie (lombaire, thoracique ou cervicale) et la tomographie computerisée. Arthrographie, cholangiopancreatographie par endoscopie rétrograde (CPER), herniographie, hystérosalpingographie, sialographie et exploration du tractus gastro-intestinal et de l'abdomen.

Mammographie avec rehaussement de contraste (CEM) chez l'adulte pour évaluer et détecter des lésions connues ou suspectées du sein, en complément de la mammographie (avec ou sans échographie) ou en alternative à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque l'IRM est contre indiquée ou indisponible.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend du type d'examen, de l'âge, du poids, du débit cardiaque et de l'état général du patient. Normalement, on recommande d'administrer la même concentration d'iode et le même volume, qu'avec les autres produits de contraste radiographiques iodés actuellement utilisés.

Une hydratation adéquate est nécessaire, avant et après l'administration du contraste. Cette précaution vaut également pour les autres produits de contraste.

Exploration intravasculaire

Indication	Concentration	Volume
Urographie		200 à 400 mg I/kg
Angiographie cérébrale	300 mg I/ml	5 à 10 ml par injection
Angiographie cardiaque, par injection dans le ventricule gauche et dans le tronc aortique	350 mg I/ml	45 à 60 ml par injection
Coronartériographie sélective	350 mg I/ml	1,5 à 8 ml par injection
Artériographie périphérique	300 mg I/ml	30 à 80 ml par injection
Mammographie avec rehaussement de contraste (CEM)	300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	1,5 ml/ kg de poids corporel 1,3 ml/ kg de poids corporel
Tomographie computerisée (CT)	180 mg I/ml	23 à 39 ml /min
Angiographie intra-artérielle numérique	180 mg I/ml	12 ml en 2 sec
- de l'aorte abdominale :		6 à 8 ml (vit. de 5 ml /sec)
- de l'artère fémorale :		3 à 4 ml (vit. de 3 ml /sec)
- de l'artère rénale :		

Voie intrarachidienne

Indication	Concentration	Volume
Myélographie lombaire et thoracique	180 mg I/ml	10 à 15 ml
	ou 240 mg I/ml	10 à 12 ml
	ou 300 mg I/ml	6 à 10 ml
Myélographie cervicale	240 mg I/ml	10 à 12 ml
	ou 300 mg I/ml	6 à 10 ml

Afin de minimaliser le risque d'effets indésirables, il ne faut pas dépasser la dose totale de 3 g d'iode (= 16 ml de solution à 180 mg I/ml, 12 ml de solution à 240 mg I/ml ou 10 ml de solution à 300 mg I/ml).

Exploration des cavités naturelles

Indication	Concentration	Volume
Arthrographie	240 mg I/ml	3 à 20 ml

	ou 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml	
CPER (cholangiographie)	240 mg I/ml	15 à 70 ml
Herniographie	240 mg I/ml	50 ml
Hystérosalpingographie	180 mg I/ml ou 240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	6 à 90 ml
Sialographie	240 mg I/ml ou 300 mg I/ml	2 ml
Exploration de l'abdomen et du tractus gastro-intestinal	Administration orale ou rectale d'Omnipaque, en différentes dilutions	8 à 500 ml

Mode d'administration

Utilisation par voie intraveineuse, intra-artérielle et intrarachidienne, ainsi que dans les cavités naturelles.

N.B.

Traitement des patients et prémédication

- Si le patient a besoin d'un sédatif, on peut utiliser le diazépam.
- En cas de fortes douleurs, l'administration d'analgésiques peut s'avérer nécessaire.

Suivi et post-médication

Voir également rubrique "4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi".

- Après une myélographie, les patients doivent rester au lit pendant 24 heures, avec la tête surélevée pendant minimum 6 heures.
- En particulier, il faut garder en observation étroite les patients présentant un seuil de sensibilité probablement abaissé.
En cas de survenue d'une crise épileptique, il faut immédiatement débiter un traitement anti-épileptique, en administrant par ex. 10 mg de diazépam, en injection intraveineuse lente.
Dans les 20 à 30 minutes suivant la fin de la crise épileptique, il faut administrer un traitement prophylactique de 200 mg de phénobarbital I.M., afin de prévenir la survenue d'une nouvelle crise.
- Si l'on observe des signes d'hyperréactivité, il faut administrer du diazépam par voie intraveineuse.
- Si nécessaire, il faut administrer des antiémétiques et des analgésiques.

4.3 Contre-indications

Thyrotoxicose manifeste.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions particulières concernant l'utilisation des produits de contraste non-ioniques en général :

Hypersensibilité

Des antécédents d'allergie, d'asthme, ou de réactions indésirables aux produits de contraste iodés nécessitent des précautions particulières. Toute utilisation de produits de contraste iodés devra par conséquent être précédée d'une anamnèse médicale détaillée. Une justification clairement établie pour l'utilisation de ces produits est nécessaire chez les patients présentant une diathèse allergique et chez les patients présentant une hypersensibilité connue. Une prémédication incluant des corticostéroïdes ou des antihistaminiques H₁ ou H₂ peut être considérée chez les patients à risque d'intolérance; mais ceci peut ne pas être suffisant pour prévenir un choc anaphylactique et peut même masquer les symptômes initiaux. En particulier, le risque de bronchospasme est accru chez les patients ayant de l'asthme bronchique.

Le risque d'effets indésirables graves en lien avec l'utilisation d'Omnipaque est considéré comme mineur. Cependant, les produits de contraste iodés peuvent provoquer des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves, mettant en jeu le pronostic vital, voire mortelles, ou d'autres manifestations d'hypersensibilité. Indépendant de la dose et de la voie d'administration des symptômes tels que angioœdème, conjonctivite, toux, prurit, rhinite, éternuements et urticaire peuvent être indicatifs d'une réaction anaphylactoïde sérieuse nécessitant un traitement.

Un plan d'action doit ainsi être prévu à l'avance, incluant les médicaments et infrastructures nécessaires pour un traitement immédiat et le personnel présentant une qualification et expérience médicale appropriées en cas d'effet indésirable grave. En cas de choc imminent, l'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et – si nécessaire – un traitement intraveineux spécifique doit être initié. Il convient de toujours disposer d'une canule ou d'un cathéter afin de maintenir un accès veineux rapide tout au long de la procédure de radiographie.

Les patients traités par bêtabloquants adrénergiques, en particulier les patients asthmatiques, peuvent avoir un seuil de bronchospasme plus bas et sont moins sensibles au traitement par bêta-agonistes et adrénaline, ce qui peut nécessiter l'utilisation de doses plus élevées. Ces patients peuvent également présenter des symptômes atypiques d'anaphylaxie qui peuvent être interprétés de manière erronée comme des réactions vagales.

Habituellement, les réactions d'hypersensibilité deviennent manifestes sous la forme de symptômes cutanés ou respiratoires mineurs, tels que difficultés modérées de respiration, rougeurs cutanées (érythème), urticaire, prurit, ou œdème facial. Des réactions sévères comme de l'angioœdème, un œdème en dessous de la glotte, un bronchospasme, et un état de choc sont rares. Ces réactions surviennent habituellement dans l'heure suivant l'administration du produit de contraste. Dans de rares cas, l'hypersensibilité peut survenir à retard (des heures ou des jours après administration), mais ces cas affectent rarement le pronostic vital et touchent principalement la peau.

Période d'observation

Les patients doivent être surveillés étroitement pendant 30 minutes après la fin de l'administration du produit de contraste car la majorité des réactions sévères surviennent dans cette période. Cependant, des réactions tardives sont toujours possibles.

Coagulopathie

Des événements thromboemboliques graves rarement fatals, causant un infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébral ont été rapportés durant des procédures d'angiocardigraphie, avec des produits de contraste ioniques et non ioniques. Afin de minimiser le risque de thrombo-embolie lié à l'examen, il convient de respecter une technique angiographique très rigoureuse et d'irriguer fréquemment les cathéters utilisés (ex. avec une solution saline héparinée) lors de la réalisation des cathétérismes vasculaires.

Pendant la cathétérisation, le fait que d'autres facteurs peuvent influencer le développement d'événements thromboemboliques doit être pris en compte. Ceci inclut: la durée de l'examen, le nombre d'injections, le type de cathéter et de seringue, l'existence de pathologies sous-jacentes, et les médicaments concomitantes.

La durée de l'examen sera la plus courte possible.

Des précautions doivent être prises avec des patients souffrant d'homocystinurie (risque de thromboembolisme).

In vitro, les produits de contraste non ioniques exercent moins d'effets sur la coagulation que les produits de contraste ioniques.

Hydratation

Une **hydratation** adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produit de contraste. Si nécessaire, le patient devrait être hydraté par voie intraveineuse jusqu'à ce que l'excrétion du produit de contraste soit complète. Cela s'applique particulièrement aux patients atteints de dys- et paraprotéïnémies telles que le myélome multiple, le diabète, le dysfonction rénale, l'hyperuricémie, ainsi qu'aux nourrissons, aux petits-enfants, aux patients âgés, ainsi qu'aux personnes en mauvaise état de santé général. Chez les patients à risque, le métabolisme hydrique et électrolytique doit être contrôlé et les symptômes relatifs à une diminution des taux sériques en calcium doivent être surveillés.

En raison du risque de déshydratation causé par les diurétiques, il faut en premier lieu procéder à une réhydratation et un apport en électrolytes afin de limiter le risque d'une atteinte rénale aiguë.

Réactions cardio-vasculaires

Des précautions doivent également être prises chez les patients atteints de pathologies cardiaques graves/maladies cardio-vasculaires et d'hypertension pulmonaire car ils sont sujets à des changements

hémodynamiques ou des arythmies. Ceci est particulièrement applicable après administration du produit de contraste en intra-coronaire ou en intra-ventriculaire (gauche ou droite) (voir également la rubrique 4.8).

Les patients présentant une insuffisance cardiaque, une maladie coronaire grave, de l'angine de poitrine instable, des maladies valvulaires, un passé d'infarctus du myocarde, un pontage coronaire, et de l'hypertension pulmonaire sont particulièrement exposés à des réactions cardiaques.

Les patients âgés et les patients ayant des maladies cardiaques préexistantes sont plus à même de présenter diverses réactions avec des modifications ischémiques de l'ECG et de l'arythmie.

L'injection intravasale de produit de contraste peut induire un œdème pulmonaire chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque.

Perturbations du SNC

Un cas d'encéphalopathie a été rapporté après l'utilisation de produit de contraste, comme l'iohexol. L'encéphalopathie de contraste peut se manifester par des symptômes et des signes de dysfonctionnement neurologique (voir rubrique 4.8). Les symptômes surviennent généralement dans les minutes ou heures suivant l'administration de l'iohexol, et généralement se résout en quelques jours.

Les facteurs qui augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique faciliteront le passage des produits de contraste vers le tissu cérébral et peuvent conduire à des réactions du système nerveux central, par exemple une encéphalopathie.

Le produit doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des conditions qui perturbent l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour l'administration intravasculaire, des précautions doivent être prises chez les patients présentant un AVC aigu ou une hémorragie intracrânienne aiguë, chez les patients présentant une altération de la BHE et chez les patients présentant un œdème cérébral, une démyélinisation aiguë ou une athérosclérose cérébrale avancée.

Si une encéphalopathie de contraste est suspectée, l'administration de l'iohexol doit être stoppée et une prise en charge médicale adaptée doit être instaurée.

Les symptômes neurologiques causés par les métastases ainsi que les dégénérescences ou des processus inflammatoires peuvent être aggravés par l'application d'un produit de contraste.

Les patients atteints de maladies vasculaires cérébrales symptomatiques, ayant un historique d'AVC ou de fréquentes attaques ischémiques transitoires sont à risque accru de complications neurologiques induites par les produits de contraste après injection intra-artérielle. L'injection intra-artérielle de produit de contraste peut induire des vasospasmes résultant en phénomènes ischémiques cérébraux.

Les patients atteints de **pathologies cérébrales aiguës**, de **tumeurs** ou ayant des antécédents d'**épilepsie** sont prédisposés à des crises épileptiques et doivent bénéficier d'un soin particulier. Également, les patients **alcooliques et toxicomanes** ont un risque augmenté de crises épileptiques et de réactions neurologiques.

De rares patients ont subi une perte temporaire d'audition ou une surdité après une myélographie, qui est attribuée à la chute de pression du liquide céphalo-rachidien causée par la ponction lombaire elle-même.

Réactions rénales

L'utilisation de produits de contraste iodés peut causer une augmentation de la créatinine sérique et une atteinte rénale aiguë. Pour prévenir ces états suite à une administration de produit de contraste, une attention spéciale doit être réservée aux patients ayant une insuffisance rénale préexistante et un diabète car ils sont à risque. D'autres facteurs prédisposant à ces réactions indésirables sont un historique d'insuffisance rénale suite à l'administration de produits de contraste, un historique de maladie rénale, un âge au-delà des 60 ans, de la déshydratation, artériosclérose avancée, insuffisance cardiaque décompensée, l'administration de hautes doses de produit de contraste et des injections répétées, l'administration du produit de contraste dans l'artère rénale, l'exposition à des autres produits néphrotoxiques, une hypertension sévère et chronique, de l'hyperuricémie, de la paraprotéïnémie (myélomatose et macroglobulinémie de Waldenström, plasmocytome) ou de la dysprotéïnémie.

Les mesures préventives incluent :

- L'identification des patients à haut risque
- Assurer une hydratation adéquate. Si nécessaire, par le maintien d'une voie d'abord veineuse avant la procédure et jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé par les reins.
- Éviter les menaces supplémentaires pour les reins sous la forme de médicaments néphrotoxiques, agents cholécystographiques oraux, clamps artériels, angioplasties artérielles rénales, ou interventions chirurgicales majeures, jusqu'à ce que le produit de contraste ait été éliminé.
- Réduire la dose au minimum nécessaire
- Reporter un autre examen avec un produit de contraste jusqu'à ce que la fonction rénale soit revenue à son niveau initial.

Les patients sous hémodialyse peuvent recevoir des produits de contraste à des fins d'imagerie médicale. Une coordination entre le moment d'injection et la session d'hémodialyse n'est pas nécessaire.

Patients diabétiques traités par la metformine

Il existe un risque de développer une acidose lactique quand des produits de contraste iodés sont administrés à des patients diabétiques traités par la metformine, particulièrement chez ceux atteints d'insuffisance rénale. Pour réduire le risque d'acidose lactique, la créatininémie doit être mesurée chez les patients diabétiques traités par la metformine avant l'administration intravasculaire de produits de contraste iodés et les précautions suivantes doivent être prises dans les cas suivants :

- 1) Les patients dont le DFG estimé est supérieur ou égal à 60 mL/min/1.73m² (insuffisance rénale chronique de stades 1 et 2) peuvent poursuivre normalement leur traitement par la metformine
- (2) Les patients dont le DFG estimé est compris entre de 30 et 59 mL/min/1.73m² (insuffisance rénale chronique de stade 3) :
 - Les patients recevant un produit de contraste par voie intraveineuse avec un DFG estimé supérieur ou égal à 45 mL/min/1.73m² peuvent poursuivre normalement leur traitement par la metformine
 - Les patients recevant un produit de contraste par voie intra-artérielle et ceux recevant un produit de contraste par voie intraveineuse avec un DFG estimé entre 30 et 44 mL/min/1.73m² l'administration de metformine doit être arrêtée 48 heures avant l'administration du produit de contraste et ne doit reprendre que 48 heures après l'administration de produit de contraste si la fonction rénale n'est pas détériorée
- (3) Les patients dont le DFG estimé est inférieur à 30 mL/min/1.73m² (insuffisance rénale chronique de stades 4 et 5) ou avec une pathologie intercurrente causant une dégradation de la fonction hépatique ou une hypoxie, la metformine est contre-indiquée et les produits de contraste iodés doivent être évités.
- (4) En urgence, chez les patients dont la fonction rénale est soit dégradée soit inconnue, le médecin doit considérer les bénéfices et les risques d'un examen avec produit de contraste. La metformine doit être arrêtée dès l'administration du produit de contraste. Après l'examen, les signes d'acidose lactique doivent être recherchés. La metformine peut être reprise 48 heures après l'administration de produit de contraste si la créatinine sérique ou le DFG est inchangée par rapport au niveau pré-examen.

Insuffisances hépatiques et rénales

Une attention particulière est requise chez les patients atteints de troubles sévères et concomitants des fonctions rénale et hépatique car ils peuvent présenter une clairance du produit de contraste significativement ralentie.

Myasthénie gravis

L'administration de produits de contraste iodés peut aggraver les symptômes de **myasthénie gravis**.

Phéochromocytome

Chez les patients avec un **phéochromocytome** bénéficiant de procédures interventionnelles, des alpha-bloquants peuvent être administrés en prophylaxie pour éviter une crise hypertensive.

Fonction thyroïdienne perturbée

En raison de l'iodure libre dans les solutions et de l'iodure supplémentaire libéré par désiodation, les produits de contraste iodés influencent la fonction thyroïdienne. Cela peut induire une **hyperthyroïdie** ou même une crise thyrotoxique chez les patients prédisposés.

Les patients souffrant d'hyperthyroïdie manifeste mais non encore diagnostiqués sont à risque, les patients souffrant d'hyperthyroïdie latente (par exemple : goitre nodulaire) et les patients avec l'autonomie fonctionnelle (souvent par exemple les patients âgés, en particulier dans les régions où la carence en iode est endémique) devraient subir un examen de la fonction thyroïdienne avant l'injection de produit de contraste iodé si ces conditions sont soupçonnées.

Avant d'administrer un produit de contraste iodé, assurez-vous que le patient n'est pas sur le point de subir une scintigraphie thyroïdienne ou un traitement avec de l'iode radioactif car l'administration de produits de contraste iodés, indépendamment de la voie, interfère avec les dosages hormonaux et l'absorption d'iode par la glande thyroïde ou des métastases de cancer de la thyroïde, et ce jusqu'à ce que l'excrétion urinaire d'iode revienne à la normale. Voir aussi rubrique 4.5.

Des tests de la fonction thyroïdienne indiquant une hypothyroïdie ou une suppression transitoire de la fonction thyroïdienne ont été rapportés suite à l'administration de produits de contraste iodés à des patients adultes et pédiatriques, y compris des nouveau-nés. Certains patients ont été traités pour une hypothyroïdie. Se référer également à la section Population pédiatrique.

Anxiété

Un sédatif peut être administré en cas d'anxiété marquée.

Anémie falciforme

Les produits de contraste injectés en voie intraveineuse ou intra-artérielle peuvent promouvoir l'anémie falciforme chez les individus homozygotes pour l'allèle de la maladie.

Autres facteurs de risque

Parmi des patients souffrant de maladies auto-immunes, des cas sérieux de vasculite ou des syndromes rappelant le Stevens-Johnson ont été observés.

Des maladies vasculaires et neurologiques sévères, particulièrement présents chez les patients âgés, sont des facteurs de risque pour des réactions aux produits de contraste.

Extravasation

L'extravasation de produit de contraste peut en de rares occasions causer des douleurs locales, œdèmes, et érythèmes qui régressent généralement sans séquelles. Cependant, des inflammations et même des nécroses tissulaires ont été observées. L'élévation et le refroidissement de la région affectée sont recommandés en tant que mesures de routine.

Si l'on utilise des seringues jetables, il faut aspirer le produit de contraste dans la seringue juste avant l'injection.

Population pédiatrique

Une attention particulière doit être portée aux patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans, car une insuffisance thyroïdienne au début de la vie peut être préjudiciable au développement moteur, auditif et cognitif et peut nécessiter un traitement de substitution transitoire de la T4. L'incidence de l'hypothyroïdie chez les patients âgés de moins de 3 ans exposés à des produits de contraste iodés a été rapportée entre 1,3% et 15%, selon l'âge des sujets et la dose du produit de contraste iodé, et est plus fréquemment observée chez les nouveau-nés et les prématurés. Les nouveau-nés peuvent également être exposés via la mère durant la grossesse. La fonction thyroïdienne doit être évaluée chez tous les patients pédiatriques âgés de moins de 3 ans après l'exposition à un produit de contraste iodé. Si une hypothyroïdie est détectée, la nécessité d'un traitement de substitution doit être envisagée et la fonction thyroïdienne doit être suivie jusqu'à sa normalisation.

Particulièrement chez les nourrissons et les petits enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produit de contraste. Les traitements néphrotoxiques doivent être suspendus. Le débit de filtration glomérulaire moindre, âge-dépendant, chez les nourrissons peut aussi provoquer une excrétion ralentie des produits de contraste.

Les petits enfants (âge <1 an) et particulièrement les nouveau-nés sont sujets à des troubles électrolytiques et à des altérations hémodynamiques.

Utilisation intrathécale

A la suite d'une **myélographie** le patient doit rester allongé, la tête et le thorax surélevés de 20° pendant une heure. Par la suite il peut se déplacer avec précaution en évitant de se pencher. La tête et le thorax doivent rester surélevés pendant les 6 premières heures si le patient reste alité. Les patients susceptibles d'avoir un seuil épileptogène abaissé doivent être surveillés pendant cette période. Les patients ambulatoires ne doivent pas être laissés complètement seuls pendant les premières 24 heures.

Artériographie cérébrale

Chez les patients atteints d'artériosclérose avancée, d'hypertension sévère, de décompensation cardiaque, d'âge avancé et ayant un historique de thrombose cérébrale ou d'embolisme et migraine, des réactions cardiovasculaires telles que la bradycardie et l'augmentation ou la diminution de la pression artérielle peuvent survenir plus souvent.

Artériographie

En fonction de la procédure suivie, des lésions de l'artère, de la veine, de l'aorte et des organes adjacents, des saignements rétropéritonéaux, des lésions de la moëlle épinière et symptômes de paraplégie peuvent se présenter.

Mammographie avec rehaussement de contraste (CEM)

Mammographie avec rehaussement de contraste conduit à une exposition des patients aux rayonnements ionisants, plus élevée que la mammographie standard. La dose de rayonnement dépend de l'épaisseur du sein, du type d'appareil mammographique et des paramètres du système de l'appareil. La dose globale de rayonnement de la CEM reste inférieure au seuil défini par les directives internationales pour la mammographie (inférieure à 3 mGy).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Pour éviter la possibilité d'éventuelles incompatibilités, il est recommandé de ne pas mélanger le produit de contraste avec d'autres médicaments.

Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération temporaire de la fonction rénale, ce qui, en association avec la metformine, peut donner lieu à une acidose lactique (voir rubrique 4.4).

Les patients traités par interleukine-2 et interféron moins de deux semaines avant l'examen présentent un risque accru de réactions différées (érythème, symptômes de type grippal et réactions cutanées).

L'usage concomitant de certains neuroleptiques ou d'antidépresseurs tricycliques peut réduire le seuil des crises épileptiques et par conséquent augmenter le risque de crises épileptiques induites par les agents de contraste.

Le traitement avec des β -bloquants est susceptible de diminuer le seuil des réactions d'hypersensibilité et de nécessiter l'utilisation de plus fortes doses de β -agonistes dans le traitement des réactions d'hypersensibilité.

Les β -bloquants, les substances vasoactives, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine sont susceptibles de réduire l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire aux changements de pression sanguine.

Au niveau sérique ou urinaire, de fortes concentrations de produit de contraste peuvent influencer avec les tests biologiques pour la bilirubine, les protéines ou les substances inorganiques (par ex. le fer, le cuivre, le calcium et le phosphate). Il est donc préférable de ne pas mesurer le taux de ces substances le jour de l'examen.

Tous les produits de contraste iodés peuvent affecter les tests de fonction thyroïdienne, ce qui peut réduire la capacité de fixation de l'iode de la glande thyroïde pendant plusieurs semaines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité d'Omnipaque pendant la grossesse humaine n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction, le développement embryonnaire et fœtal, le déroulement de la gestation et le développement péri et post natal. L'exposition aux radiations devant être évitée autant que possible pendant la grossesse. Les bénéfices et les risques d'un examen utilisant des rayons X, avec ou sans produit de contraste, doivent être soigneusement évalués. Omnipaque ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le bénéfice dépasse le risque et que le traitement est considéré comme indispensable par le praticien. En plus de la limitation d'exposition aux radiations, la sensibilité de la glande thyroïde du fœtus à l'iode devrait être prise en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Pour les nouveau-nés exposés aux produits de contraste iodés in utero, il est recommandé de surveiller la fonction thyroïdienne (voir section 4.4).

Allaitement

Les produits de contraste sont faiblement excrétés dans le lait maternel humain et des quantités minimales sont absorbées par l'intestin. L'allaitement peut être continué normalement en cas d'administration de produit de contraste à la mère. Dans une étude clinique, la quantité de iohexol excrétée dans le lait maternel dans les 24 heures suivant l'injection était de 0,5% de la dose ajustée au poids. La quantité de iohexol ingérée par le bébé au cours des 24 premières heures après l'injection correspond à seulement 0,2% de la dose pédiatrique.

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

Il est déconseillé de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines pendant l'heure qui suit la dernière injection ou pendant 24 heures en cas d'administration intrathécale (voir rubrique 4.4).

Une évaluation au cas par cas doit être réalisée si des symptômes persistent après une myélographie.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences listées sont basées sur la documentation clinique interne et des études publiées à grande échelle, comprenant plus de 200.000 patients.

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Mentions générales (s'appliquant à l'ensemble des produits de contraste iodés)

La liste ci-dessous présente les effets indésirables généraux possibles en lien avec les procédures radiographiques, incluant l'utilisation de produits de contraste monomères non ioniques. Pour les effets indésirables spécifiques à une voie d'administration particulière, se référer aux sections appropriées.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment de la dose et de la voie d'administration. Des symptômes modérés peuvent représenter les premiers signes d'une réaction anaphylactoïde/choc grave. L'administration du produit de contraste doit être interrompue immédiatement et, si nécessaire, un traitement spécifique doit être instauré par la voie d'abord veineuse.

Une augmentation transitoire de la créatinine sérique est fréquente après l'administration de produits de contraste.

Une néphropathie induite par les produits de contraste peut survenir.

L'iodisme ou « oreillons iodés » est une complication très rare des produits de contraste iodés se traduisant par une hypertrophie et une sensibilité des glandes salivaires pouvant durer une dizaine de jours après l'examen.

Affections du système immunitaire

Rare: hypersensibilité (peut mettre la vie en danger ou être mortelle) incluant dyspnée, rash, érythème, urticaire, prurit, réaction cutanée, conjonctivite, toux, rhinite, éternuements, vasculite, angiœdème, œdème laryngé, laryngospasme, bronchospasme ou œdème pulmonaire non cardiogénique. Ils peuvent apparaître immédiatement après l'injection et peuvent être indicatifs de l'apparition d'un état de choc. Des réactions cutanées relatives à de l'hypersensibilité sont susceptibles d'apparaître jusqu'à plusieurs jours après l'injection.

Très rare: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (peut mettre la vie en danger ou être mortelle)

Fréquence indéterminée: choc anaphylactique/anaphylactoïde (peut mettre la vie en danger ou être mortelle)

Affections du système nerveux

Peu fréquent: maux de tête

Très rare: dysgueusie (goût métallique transitoire), syncope vasovagale

Affections cardiaques

Rare: bradycardie

Affections vasculaires

Très rare: hypertension, hypotension

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent: nausée

Rare: vomissement, douleur abdominale

Très rare: diarrhée

Fréquence indéterminée: hypertrophie des glandes salivaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: sensation de chaleur

Peu fréquent: hyperhidrose, sensation de froid, réactions vasovagales

Rare: pyrexie

Très rare: frissons

UTILISATION INTRAVASCULAIRE (intra-artérielle et intraveineuse)

Se référer d'abord à la section intitulée « Mentions générales ». Seuls sont décrits ci-dessous les effets indésirables et les fréquences rapportés en lien avec l'utilisation intravasculaire de produits de contraste monomères non ioniques.

La nature des effets indésirables spécifiquement observés en lien avec l'administration intravasculaire dépend du site d'injection et de la dose. Les artériographies spécifiques et autres procédures dans lesquelles le produit de contraste atteint un organe particulier dans de fortes concentrations peuvent être accompagnées de complications affectant cet organe.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée: thrombocytopénie

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée: thyrotoxicose, hypothyroïdie transitoire

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée: confusion, agitation, nervosité, anxiété, désorientation

Affections du système nerveux

Rare: vertige, parésie, paralysie

Très rare: crise épileptique, trouble de la conscience, accident cérébrovasculaire, stupeur, anomalies sensorielles (incluant l'hypoesthésie), paresthésie, tremblement.

Fréquence indéterminée: amnésie, troubles moteurs transitoires (incluant trouble de la parole, aphasie, dysarthrie), encéphalopathie de contraste

Affections oculaires

Rare: déficience visuelle (inclus diplopie, vision trouble), photophobie

Fréquence indéterminée: cécité corticale transitoire

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée: perte d'audition transitoire

Affections cardiaques

Rare: arythmie (incluant bradycardie, tachycardie)

Très rare: infarctus du myocarde, douleur thoracique

Fréquence indéterminée: complications cardiaques graves (incluant arrêt cardiaque, arrêt cardio-respiratoire), insuffisance cardiaque, spasme des artères coronaires, cyanose

Affections vasculaires

Très rare: rougeur soudaine du visage et du cou (bouffées de chaleur)

Fréquence indéterminée: choc, spasme artériel, thrombophlébite, thrombose veineuse

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: changements transitoires du rythme respiratoire, détresse respiratoire

Rare: toux, arrêt respiratoire

Très rare: dyspnée

Fréquence indéterminée: symptômes et signes respiratoires sévères, œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, laryngospasme, apnée, aspiration, crise d'asthme.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: éruption cutanée, prurit, urticaire

Fréquence indéterminée: dermatite bulleuse, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée, éruption cutanée médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, aggravation du psoriasis, érythème, éruption d'origine médicamenteuse, exfoliation cutanée.

Affections gastro-intestinales

Rare: diarrhée

Fréquence indéterminée: aggravation d'une pancréatite

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée: arthralgie, faiblesse musculaire, spasme musculaire, dorsalgie

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent: atteinte rénale aiguë

Fréquence inconnue: augmentation de la créatininémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: douleur et inconfort

Rare: asthénie (telle que malaise, fatigue)
Fréquence indéterminée: réactions au site d'administration

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Fréquence indéterminée: iodisme

UTILISATION INTRATHECALE

Se référer d'abord à la section intitulée « Mentions générales ». Seuls sont décrits ci-dessous les effets indésirables et les fréquences rapportés en lien avec l'utilisation intrathécale de produits de contraste monomères non ioniques.

Les effets indésirables liés à l'utilisation intrathécale peuvent être différés et survenir plusieurs heures ou jours après la procédure. La fréquence des effets indésirables est similaire à celle observée après une ponction lombaire seule. Céphalées, les nausées, les vomissements ou les vertiges peuvent être largement attribués à la diminution de la pression dans l'espace sous-arachnoïdien, due à une fuite au niveau du site de ponction. Un retrait excessif du liquide céphalorachidien doit être évité afin de minimiser la diminution de pression.

Affections psychiatriques

Fréquence indéterminée: confusion, agitation, anxiété, désorientation

Affections du système nerveux

Très fréquent: céphalées (pouvant être sévères et prolongées)

Peu fréquent : méningite aseptique (incluant la méningite chimique)

Rare : crises épileptiques, vertige

Fréquence indéterminée : méningisme, état de mal épileptique, encéphalopathie de contraste, troubles moteurs (incluant trouble de la parole, aphasie, dysarthrie), paresthésie, hypoesthésie, troubles sensoriels

Affections oculaires

Fréquence indéterminée: cécité corticale transitoire, photophobie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée: perte d'audition transitoire

Affections gastro-intestinales

Fréquent: nausée, vomissement

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Rare: cervicalgie, dorsalgie

Fréquence indéterminée: spasmes musculaires

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare: douleur des extrémités

Fréquence indéterminée: anomalies au site d'administration

UTILISATION INTRACAVITAIRE

Se référer d'abord à la section intitulée « Mentions générales ». Seuls sont décrits ci-dessous les effets indésirables et les fréquences rapportés en lien avec l'utilisation intracavitaire de produits de contraste monomères non ioniques.

- **CHOLANGIOPANCRÉATOGRAPHIE RÉTROGRADE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE (CPRE)**

Affections gastro-intestinales

Fréquent: pancréatite, amylase sanguine augmentée

- **VOIE ORALE**

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: diarrhée
Fréquent: nausée, vomissement
Peu fréquent: douleur abdominale

- **HYSTÉROSALPINGOGRAPHIE (HSG)**

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: douleur abdominale basse

- **ARTHROGRAPHIE**

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée: arthrite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: douleur

- **HERNIOGRAPHIE**

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence indéterminée: douleur post-procédurale

Description de certains effets indésirables

Des complications thrombo-emboliques ont été rapportées en relation avec des angiographies rehaussées par produit de contraste des artères coronaires, cérébrales, rénales et périphériques. Le produit de contraste peut avoir contribué à ces complications (voir section 4.4).

Des complications cardiaques, incluant des infarctus aigus du myocarde, ont été rapportées pendant ou après des angiographies coronaires rehaussées par produit de contraste. Les patients âgés ou atteints de pathologie coronaire sévère, d'angor instable et d'insuffisance ventriculaire gauche sont à risque majoré (voir section 4.4).

En de très rares occasions le produit de contraste peut traverser la barrière hémato-encéphalique engendrant une capture de produit de contraste par le cortex cérébral ce qui peut causer une encéphalopathie de contraste (voir section 4.4).

Les symptômes peuvent inclure des maux de tête, troubles de la vision, cécité corticale, convulsions, confusion, désorientation, somnolence, perte de conscience, coma, perte de coordination, hémiparésie, trouble de la parole, aphasie, amnésie et œdème cérébral.

Les symptômes se produisent fréquemment dans quelques minutes jusqu'à 24 heures après l'administration. Dans la plupart des cas, la réaction a duré quelques heures jusqu'à 72 heures.

Les réactions anaphylactoïdes et le choc anaphylactoïde peuvent mener à une hypotension sévère et des signes et symptômes liés comme l'encéphalopathie hypoxique, l'insuffisance rénale et hépatique (voir section 4.4).

Dans certains cas, l'extravasation du produit de contraste a causé une douleur locale et un œdème, généralement résolutifs et sans séquelles. Des inflammations, nécroses tissulaires et des syndromes de compartiment ont été rapportés (voir section 4.4).

Patients pédiatriques

Une hypothyroïdie transitoire a été rapportée chez des nourrissons prématurés, des nouveau-nés et chez les autres enfants après administration de produits de contraste iodés. Les prématurés sont particulièrement sensibles aux effets de l'iode. Une hypothyroïdie chez un nourrisson prématuré allaité a été rapportée. La mère allaitante avait été exposée de manière répétée à Omnipaque (voir section 4.4).

Particulièrement chez les nourrissons et les petits enfants, une hydratation adéquate doit être assurée avant et après l'administration de produit de contraste. Les traitements néphrotoxiques doivent être suspendus. Le débit de filtration glomérulaire moindre, âge-dépendant, chez les nourrissons peut aussi provoquer une excrétion ralentie des produits de contraste.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les données précliniques d'Omnipaque sont en faveur d'une grande marge de sécurité et aucune dose maximale n'a été établie pour l'utilisation intravasculaire de routine. Un surdosage symptomatique est improbable chez les patients dont la fonction rénale est normale à moins que le patient n'ait reçu plus de 2000 mg I/kg de poids corporel sur une courte période. La durée de la procédure est importante pour la tolérance rénale des fortes doses de produit de contraste ($t_{1/2} = 2$ heures). Le surdosage accidentel est plus probable dans le cas de procédures angiographiques complexes chez l'enfant, en particulier quand de multiples injections de produit de contraste avec de fortes concentrations sont pratiquées.

En cas de surdosage, toute altération hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée pour éliminer l'excès de produit de contraste. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : produit de contraste hydrosoluble, de basse osmolalité

Code ATC: V08A B02

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune donnée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Trométamol, calcium édétate de sodium, acide chlorhydrique (ad pH 6,8 – 7,6) et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après utilisation, jetez la solution restante.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. A une température de 37 °C, le produit peut se conserver pendant un seul mois.

Un flacon est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé doit être éliminé.

Auto-injecteur: Concernant l'utilisation des flacons de 500, 700 et 1000 ml: à la fin du jour de l'examen, il faut jeter tout liquide de contraste restant, ainsi que le flexible et tous les raccords du système d'injection.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution injectable prêt à l'emploi.

Flacons en verre de 10, 15, 20, 50, 100, 200, 500 ml.

Flacons en polypropylène de 50, 100, 150, 200, 500, 700 et 1000 ml.

1, 6, 10 ou 25 flacons dans une boîte en carton.

700 et 1000 ml : 4 flacons dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'utilisation, comme c'est le cas avec tout produit parentéral, il faut inspecter visuellement Omnipaque, à la recherche d'impuretés, d'une coloration ou d'un endommagement du flacon. Il faut aspirer Omnipaque dans la seringue juste avant l'utilisation. Un flacon est destiné à un usage unique : tout produit non utilisé doit être éliminé.

Concernant l'utilisation des flacons de 500 ml, 700 ml et 1000 ml, les instructions d'utilisation suivantes sont également d'application:

On ne peut utiliser le produit de contraste qu'en association avec un injecteur automatique, adapté à ce volume (auto-injecteur). Le bouchon en caoutchouc ne peut être percé qu'une seule fois. Après chaque examen, il faut changer le flexible de l'injecteur, raccordé au patient. A la fin du jour de l'examen, il faut jeter le liquide de contraste restant dans le flacon, ainsi que le flexible et tous les raccords du système d'injection. Il faut suivre scrupuleusement les instructions supplémentaires fournies par le fabricant concerné.

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

GE Healthcare, Kouterveldstraat 20, BE-1831 Diegem

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

	180 mg I/ml		240 mg I/ml		300 mg I/ml		350 mg I/ml	
	<u>BE</u>	<u>LU</u>	<u>BE</u>	<u>LU</u>	<u>BE</u>	<u>LU</u>	<u>BE</u>	<u>LU</u>
10 ml en verre	BE128134	2005098208 0081740 0763463 (10x)	BE128091	2005098209 0081785 0081799 (10x)	BE128107	2005098210 0081883 0081897 (10x)		
15 ml en verre	BE128082	2005098208 0081768 0081771						

		(10x)						
20 ml en verre			BE123033	2005098209 0081804 0081818 (6x) 0081821 (25x)	BE122963	2005098210 0081902 0081916 (6x) 0081933 (25x)	BE122954	2005098211 0081981 0081995 (6x) 0082006 (25x)
50 ml PP			BE123006	2005098209 0081835 0081849 (10x)	BE122972	2005098210 0081947 0081950 (10x)	BE122945	2005098211 0082023 0082037 (10x)
100 ml PP			BE314754	2005098209 0478019 0478022 (10x)	BE122981	2005098210 0081964 0081978 (10x)	BE122936	2005098211 0082040 0082054 (10x)
150 ml PP					BE314772	2005098210 0478067 0478071 (10x)	BE314797	2005098211 0478103 0478117 (10x)
200 ml PP							BE133971	2005098211 0943542 0953556 (6x) 0938591 (10x)
200 ml en verre			BE122997	2005098209 0081852 0081866 (6x)				
500 ml PP			BE314763	2005098209 0478036 0478053 (10x)	BE314781	2005098210 0478084 0478098 (10x)	BE314806	2005098211 0478121 0938587 (6x) 0478134 (10x)
500 ml en verre			BE205974		BE206017		BE206035	2005098211 0763477 0763481 (6x)
700 ml PP					BE660651	2005098210 0938153 (4x)	BE660649	2005098211 0938171 (4x)
1000 ml PP					BE660652	2005098210 0938167 (4x)	BE660650	2005098211 0938184 (4x)

Mode de délivrance: sur prescription médicale

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

Date de première autorisation: 05/05/1983

Date de dernier renouvellement: 20/05/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 02/2024