



GE Healthcare



Dubai



Johannesburg



Casablanca



OMNIPAQUE™

IOHEXOL



L'efficacité au travers des examens,
la confiance à travers le monde

1) Nom, adresse et raison sociale de l'établissement pharmaceutique: CYCLOPHARMA S.A Lot 84, Zone Industrielle de Oulad Salah, Bouskoura, MAROC. **2) Numéro et date de l'autorisation d'exercer du pharmacien responsable:** Autorisation de Monsieur Brahim Zoubir comme Pharmacien Responsable des laboratoires CYCLOPHARMA N° 8/14 en date du 30/01/2014. **3) Nom et adresse du laboratoire commettant:** GE Healthcare AS, Nycoveien 1-2, P.O.Box 4220, Nydalen, NO-0401 Oslo, Norvège **4) Dénomination spéciale:** OMNIPAQUE 300 mg I/ml, solution injectable OMNIPAQUE 350 mg I/ml, solution injectable **5) Dénomination commune internationale:** IOHEXOL **6) Forme pharmaceutique et contenance:** Solution injectable en flacon verre, dosée à 300 mg I/ml. Flacons de 50 ml et de 100 ml. Solution injectable en flacons verre, dosée à 350 mg I/ml. Flacons de 50 ml et de 100 ml. **7) Composition:** Solution injectable en flacon verre, dosée à 300 mg I/ml: Iohexol 647 mg Trometamol 1,21 mg Sodium Calcium Edetate 0,10 mg Acide qs pH = 6,8 à 7,6 Eau pour préparation injectable q.s.p 1 ml Solution injectable en flacon verre, dosée à 350 mg I/ml: Iohexol 755 mg Trometamol 1,21 mg Sodium Calcium Edetate 0,10 mg Acide chlorhydrique qs pH = 6,8 à 7,6 Eau pour préparation injectable q.s.p 1 ml **8) Indications thérapeutiques:** Médicament à usage diagnostique uniquement. Produit de contraste destiné à être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant pour: angiographie, angiocardigraphie, tomodynamométrie, urographie, phlébographie, Myélographie: Lombaire, Thoracique et Cervicale **9) Contre-indications:** Antécédent de réaction immédiate majeure ou cutanée retardée (voir paragraphe 13 Effets indésirables) à l'injection du produit de contraste iodé (OMNIPAQUE) •Thyrotoxicose manifeste •Hystérolalpingraphie en cas de grossesse •Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **10) Mises en garde et précautions d'emploi:** Quelles que soient la voie d'administration et la dose, un risque allergique existe. Le risque d'intolérance n'est pas univoque quand il s'agit de spécialités administrées localement pour l'opacification de cavités corporelles: a) L'administration par certaines voies particulières (articulaire, biliaire, intrathécale, intra-utérine...) entraîne un passage systémique non négligeable: des effets systémiques peuvent être observés. b) L'administration per os ou par voie rectale entraîne normalement une diffusion systémique très limitée; si la muqueuse digestive est normale, on ne retrouve alors dans l'urine qu'au plus 5% de la dose administrée, le reste étant éliminé par les fèces. Par contre, en cas d'altération de la muqueuse, l'absorption est augmentée; elle est totale et rapide en cas de perforation avec passage dans la cavité péritonéale et le médicament est éliminé par voie urinaire. L'éventuelle survenue d'effets systémiques dose-dépendants est donc fonction de l'état de la muqueuse digestive. c) Le mécanisme immuno-allergique est en revanche non dose-dépendant et toujours susceptible d'être observé, quelle que soit la voie d'administration. Donc, du point de vue de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, s'opposent: Les spécialités administrées par voie vasculaire et certaines voies locales, et les spécialités administrées par voie digestive et peu absorbées à l'état normal **10.1** Mentions générales correspondant à l'ensemble des produits de contraste iodés **10.1.1** Mises en garde Tous les produits de contraste iodés peuvent être à l'origine de réactions mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Elles sont souvent imprévisibles. Le risque de réaction majeure implique d'avoir à disposition immédiate les moyens nécessaires à une réanimation d'urgence. Plusieurs mécanismes ont été évoqués: •Toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et les protéines tissulaires. •Action pharmacologique modifiant la concentration de certains facteurs endogènes (histamine, fractions du complément, médiateurs de l'inflammation), plus fréquente avec les produits hyperosmolaires. •Allergie immédiate de type IgE dépendante au produit de contraste OMNIPAQUE (anaphylaxie) •Réactions allergiques de mécanisme cellulaire (réactions cutanées retardées). Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste iodé ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de ré-administration du même, ou éventuellement d'un autre produit de contraste iodé, et sont donc considérés comme sujets à risque. Produits de contraste iodés et thyroïde (voir aussi 10.1.2.5) Il convient de s'assurer avant l'administration de produits de contraste iodés que le patient ne va pas bénéficier d'une exploration scintigraphique ou biologique de la thyroïde ou d'une administration d'iode radioactif à visée thérapeutique. En effet, l'administration, quelle qu'en soit la voie, de produits de contraste iodés perturbe les dosages hormonaux et la fixation d'iode par la thyroïde ou les métastases de cancer thyroïdien jusqu'à la normalisation de l'iodurie. **10.1.2** Précautions d'Emploi **10.1.2.1** Intolérance au produit de contraste iodé Avant l'examen: •identifier les sujets à risque par un interrogatoire précis sur les antécédents. Les corticostéroïdes et les antihistaminiques H1 ont été proposés comme prémédication chez les patients présentant le plus grand risque de réaction d'intolérance (intolérants connus à un produit de contraste iodé). Ils n'empêchent cependant pas la survenue d'un choc anaphylactique grave ou mortel. Pendant la durée de l'examen, il convient d'assurer: «une surveillance médicale «le maintien d'une voie d'abord veineuse. Après l'examen: •Après l'administration d'un produit de contraste, le patient doit rester en observation au moins 30 minutes, car la majorité des effets indésirables graves surviennent dans ce délai. •Le patient doit être prévenu de la possibilité de réactions retardées (jusqu'à 7 jours) (cf. rubrique 13. Effets indésirables). **10.1.2.2** Insuffisance rénale Les produits de contraste iodés peuvent provoquer une altération transitoire de la fonction rénale ou aggraver une insuffisance rénale préexistante. Les mesures préventives sont les suivantes: •identifier les patients à risque: patients déshydratés, insuffisants rénaux, diabétiques, insuffisants cardiaques sévères, atteints d'une gammapathie monoclonale (myélome multiple, maladie de Waldenström), sujets ayant des antécédents d'insuffisance rénale après administration de produits de contraste iodés, enfants de moins d'un an, sujets âgés athéromateux. •hydrater par un apport hydrosodé approprié le cas échéant. •éviter d'associer des médicaments néphrotoxiques, [si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale. Les médicaments concernés sont notamment les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, la pentamidine, le foscarnet et, certains antiviraux (aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, adéfovir, cidofovir, ténofovir), la vancomycine, l'amphotéricine B, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, l'ifosfamide]. •respecter un intervalle au moins de 48 heures entre deux explorations radiologiques avec injection de produit de contraste, ou différer tout nouvel examen jusqu'à la restauration de la fonction rénale initiale. •prévenir une acidose lactique chez le diabétique traité par la metformine en se fondant sur la créatininémie. Fonction rénale normale: l'administration de metformine est arrêtée dès l'administration du produit de contraste pour une période d'au moins 48 heures ou jusqu'au retour d'une fonction rénale normale. Fonction rénale anormale: la metformine est contre-indiquée. En urgence: si l'examen s'impose, des précautions doivent être mises en place: arrêt de la metformine, hydratation, suivi de la fonction rénale et recherche des signes d'acidose lactique. Les patients hémodialysés peuvent recevoir des produits de contraste iodés, car ces derniers sont dialysables. La programmation des séances n'a pas à être modifiée. **10.1.2.3** Insuffisance hépatique Une attention particulière est nécessaire lorsqu'une insuffisance hépatique s'ajoute à une insuffisance rénale chez un patient, situation qui majore le risque de rétention du produit de contraste. **10.1.2.4** Asthme L'équilibration de l'asthme est recommandée avant l'injection d'un produit de contraste iodé. Une attention particulière est nécessaire en cas de crise d'asthme déclarée dans les 8 jours avant l'examen, en raison du risque accru de survenue d'un bronchospasme. **10.1.2.5** Dysthyroïdie A la suite de l'injection d'un produit de contraste iodé, en particulier chez les patients porteurs de goitre ou ayant des antécédents de dysthyroïdie, il existe un risque, soit de poussée d'hyperthyroïdie, soit d'induction d'une hypothyroïdie. Il existe également un risque d'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui a reçu, ou dont la mère a reçu, un produit de contraste iodé. **10.1.2.6** Maladies cardiovasculaires sévères En cas d'insuffisance cardiaque avérée ou débutante, de coronaropathie, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de valvulopathie, les risques d'oedème pulmonaire, d'ischémie myocardique et de troubles du rythme, de troubles hémodynamiques sévères sont augmentés après l'administration du produit de contraste iodé. **10.1.2.7** Troubles du système nerveux central Le rapport bénéfice/risque doit être estimé au cas par cas: •en raison du risque d'aggravation de la symptomatologie neurologique chez les patients présentant un accident ischémique transitoire, un infarctus cérébral aigu, une hémorragie intracrânienne récente, un oedème cérébral, une épilepsie idiopathique ou secondaire (tumeur, cicatrice). •en cas d'utilisation par voie intra-artérielle chez un éthylique (éthylisme aigu ou chronique) et chez les toxicomanes à d'autres substances. **10.1.2.8** Phéochromocytome Les patients atteints de phéochromocytome peuvent développer une crise hypertensive après administration intravasculaire de produit de contraste et nécessitent une prise en charge adaptée avant l'examen. **10.1.2.9** Myasthénie L'administration de produit de contraste peut aggraver les symptômes de myasthénie. **10.1.2.10** Majoration des effets secondaires Les manifestations des effets indésirables liés à l'administration de produit de contraste iodés peuvent être majorées par les états prononcés d'excitation, l'anxiété et la douleur. Une prise en charge adaptée peut s'avérer nécessaire pouvant aller jusqu'à la sédation. **10.2** Mises en garde et Précautions d'emploi propres à certaines voies d'administration avec diffusion systémique notable **10.2.1** Spécialités injectables par voie intrathécale Précautions d'emploi: L'indication d'une myélographie doit être soigneusement pesée chez les malades ayant un risque épileptogène accru, des antécédents épileptiques, ou présentant une grave insuffisance hépatociratoire. Les malades sous traitement anti-convulsivant ne doivent pas interrompre leur traitement. Les manipulations du malade pendant et après l'examen doivent être de faible amplitude. Après l'examen, le malade doit rester allongé, la tête surélevée pendant au moins 8 heures. La surveillance du patient est attentive pendant 24 heures pendant lesquelles il est recommandé au patient de ne pas se pencher. **11) Posologie usuelle / Mode et voie d'administration:** La dose peut varier selon le type d'examen, la technique utilisée, et selon le poids, le débit cardiaque et l'état général du sujet. La posologie moyenne recommandée est: Administration intraveineuse: Urographie: Adultes: 300 mg I/ml ou 350 mg I/ml 40-80 ml 80 ml peuvent être dépassés pour des cas précis. Enfants < 7 kg: 240 mg I/mL 4 mL ou 300 mg I/ml 3 mL/kg; Enfants > 7 kg: 240 mg I/mL 3 mL /kg ou 300 mg I/mL 2 mL /kg (max 40 mL). Phlébographie: 240 mg I/mL, 20-100 mL /par jambe. Dans les cas où il existe une circulation collatérale très développée ou des varices importantes, le dosage à 300 mg sera préféré. Tomodensitométrie: Adultes: 240 mg I/mL, 100-250 mL ou 300 mg I/mL, 100-200 mL ou 350 mg I/mL, 100-150 mL. Dose totale habituelle 30-60 g iode Enfants: 240 mg I/mL, 2-3 mL /kg de poids corporel jusqu'à 40 mL ou, 300 mg I/mL, 1-3 mL /kg de poids corporel jusqu'à 40 mL. Dans certains cas jusqu'à 100 mL peuvent être injectés. Administration intra-artérielle: Artériographies: Artériographie carotidienne globale : 300 mg I/mL, 5-10 mL /injection. Aortographie: 350 mg I/mL, 40-60 mL /injection. Artériographie fémorale: 300 ou 350 mg I/mL, 12-40 mL /injection. Autres 300 mg I/mL. Le volume varie selon le type d'examen. Angiocardiographie: Adultes: Ventricules et racine de l'aorte en injection sélective: 350 mg I/mL, 30-60 mL /injection. Artériographies coronaires: 300 mg I/mL ou 350 mg I/mL, 4-8 mL /injection. Enfants: 300 mg I/mL ou 350 mg I/mL. Le volume varie selon l'âge, le poids et la pathologie (maximum 8 mL/kg). Administration intrathécale: Myélographie: Myélographie lombaire et thoracique (injection lombaire): 180 mg I/mL, 10-15 mL ou 240 mg I/mL 8-12 mL. Myélographie cervicale (injection lombaire): 240 mg I/mL, 10-12 mL ou 300 mg I/mL, 7-10 mL. Myélographie cervicale (injection latéro-cervicale) 240 mg I/mL, 6-10 mL ou 300 mg I/mL, 6-8 mL. Tomodensitométrie (injection lombaire): 180 mg I/mL, 5-15 mL ou 240 mg I/mL, 4-12 mL. Myélographie pédiatrique: <2 ans, 180 mg I/mL 2-6 mL; 2-6 ans, 180 mg I/mL, 4-8 mL; > 6ans 180 mg I/mL, 6-12 mL. Pour minimiser de possibles réactions indésirables, une dose totale d'iode de 3 g ne doit pas être dépassée. **12) Mode et voie d'administration:** Voir Rubrique 11. **13) Effets secondaires:** Un effet indésirable est dit: •très fréquent, si la fréquence est $\geq 10\%$ •fréquent, si la fréquence est $\geq 1\%$ et $< 10\%$ •peu fréquent si la fréquence est $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ •rare si la fréquence est comprise entre $\geq 0,01\%$ et $< 0,1\%$ •très rare si la fréquence est $< 0,01\%$ **13.1** Réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité (rare): Les réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, pouvant aller jusqu'à décès, regroupent l'un ou plusieurs des effets suivants: **13.1.1** Cutané - muqueux (peu fréquents) •immédiates: prurit, érythème, rougeur, urticaire localisée ou étendue, oedème de Quincke •retardées: eczéma, exanthème maculo papuleux, érythème polymorphe et, exceptionnellement, syndrome Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell. **13.1.2** Respiratoires (peu fréquents): Crise d'éternuements, toux, sensation de gorge serrée, dyspnée, bronchospasme, arrêt respiratoire. **13.1.3** Cardio-vasculaires (peu fréquents): Hypotension, vertiges, malaise, tachycardie, arrêt cardiaque. **13.1.4** Autres manifestations (peu fréquentes): Nausées, vomissements, douleurs abdominales **13.2** Autres effets indésirables **13.2.1** Cardiovasculaires (peu fréquents) •Malaise vagal, troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, plus fréquents en cas d'injection intra coronaire. •Collapsus cardiovasculaire de gravité variable pouvant survenir d'emblée, sans aucun signe annonciateur, ou compliquer les manifestations cardiovasculaires décrites ci-dessus. **13.2.2** Neurosensoriels (peu fréquents) •Administration systémique: sensation de chaleur, céphalées. •Examens au cours desquels le produit de contraste iodé est à une concentration élevée dans le sang artériel cérébral: agitation, état confusionnel, hallucinations, amnésie, troubles du langage, troubles visuels (photophobie, cécité transitoires) troubles auditifs, tremblement, paresthésies, parésie / paralysie, modifications mineures de l'EEG, convulsions, somnolence, coma. •Voie intrathécale: syndrome méningé, probablement dû à une diminution de la pression lombaire, résultant de la fuite de liquide céphalo-rachidien au point de ponction (un retrait excessif du LCR doit être évité afin de minimiser la diminution de pression); douleurs radiculaires. **13.2.3** Digestifs (peu fréquents) •Nausées, vomissements, hypertrophie des parotides dans les jours qui suivent l'examen, hypersalivation, troubles transitoires du goût. •Douleurs abdominales et diarrhée surtout liées à l'administration par voie officielle digestive haute ou basse •Augmentation de l'amylasémie, due à la pression d'injection, et, rarement, survenue d'une pancréatite aiguë après une CPRE. **13.2.4** Respiratoires (peu fréquentes) Oedème du poulmon. **13.2.5** Rénaux (très rares) (voir rubrique 10) Une augmentation transitoire de la créatininémie peut être observée mais l'insuffisance rénale aiguë anurique est très rare. **13.2.6** Thyroïdiens (très rares) (voir rubriques 10 et 14) **13.2.7** Effets locaux (très rares) •Douleur et oedème locaux bénins, transitoires peuvent apparaître au point d'injection en l'absence d'extravasation du produit injecté. En administration intra-artérielle, la sensation douloureuse au site d'injection dépend de l'osmolalité du produit injecté. En cas d'extravasation, une réaction inflammatoire locale, voire une nécrose tissulaire, peuvent être observées. •Thrombophlébite. **14) Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions:** **14.1** Médicaments +Metformine chez le diabétique (cf. rubrique 10 Précautions d'emploi - Insuffisance rénale). •Radiopharmaceutiques (cf. rubrique 10 Mise en garde). Les produits de contraste iodés perturbent pendant plusieurs semaines la capture de l'iode radioactif par le tissu thyroïdien, pouvant entraîner d'une part un défaut de fixation dans la scintigraphie thyroïdienne et d'autre part, une baisse d'efficacité du traitement par l'iode 131. Lorsqu'une scintigraphie rénale réalisée par injection de radiopharmaceutique sécrété par le tubule rénal est prévue, il est préférable de l'effectuer avant l'injection de produit de contraste iodé. +Béta-bloquants, substances vasoactives, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Ces médicaments entraînent une baisse de l'efficacité des mécanismes de compensation cardiovasculaire des troubles tensionnels: le médecin doit en être informé avant l'injection de produit de contraste iodé et disposer des moyens de réanimation. +Diurétiques: En raison du risque de déshydratation induit par les diurétiques, une réhydratation hydro-électrolytique préalable est nécessaire pour limiter les risques d'insuffisance rénale aiguë. +Interleukine 2: Il existe un risque de majoration de réaction aux produits de contraste en cas de traitement récent par l'interleukine 2 (voie intraveineuse): éruption cutanée ou plus rarement hypotension, oligurie, voire insuffisance rénale. +Autres médicaments: Les neuroleptiques, antalgiques, antiémétiques et sédatifs de la famille des phénothiazines sont susceptibles de diminuer le seuil épileptogène lors de l'injection intrathécale de produit de contraste. **14.2** Autres formes d'interactions: Des concentrations élevées de produit de contraste iodé dans le plasma et l'urine peuvent interférer avec les dosages in vitro de bilirubine, de protéines et de substances inorganiques (fer, cuivre, calcium et phosphate); il est recommandé de ne pas faire pratiquer ces dosages dans les 24 heures qui suivent l'examen. **15) Grossesse et allaitement:** Embryotoxicité: Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Foetotoxicité: La surcharge iodée ponctuelle consécutive à l'administration du produit à la mère peut entraîner une dysthyroïdie foetale si l'examen a lieu après 14 semaines d'aménorrhée. Cependant, la réversibilité de cet effet et le bénéfice maternel attendu justifient de ne pas surseoir à l'administration ponctuelle d'un produit de contraste iodé dans le cas où l'indication de l'examen radiologique chez une femme enceinte est bien pesée. Mutagénicité et fertilité: Les études toxicologiques réalisées sur la fonction de reproduction n'ont pas montré d'effet sur la reproduction, la fertilité ou le développement foetal et post natal. Allaitement: Une administration ponctuelle de produit de contraste iodé ne nécessite pas d'interruption de l'allaitement. **16) Surdosage:** En cas de très forte dose, la perte hydrique et électrolytique doit être compensée par une réhydratation appropriée. La fonction rénale doit être surveillée pendant au moins trois jours. Si nécessaire, une hémodialyse peut être réalisée. **17) Propriétés pharmacologiques:** **17.1** Propriétés pharmacodynamiques PRODUIT DE CONTRASTE IODE (V: divers). Produit de contraste tri-iodé, hydrosoluble, non ionique, monomère, de basse osmolalité. **17.2** Propriétés pharmacocinétiques Environ 100 % de la dose injectée par voie intraveineuse de iohexol sont excrétés inchangés à travers les reins, dans les 24 heures, chez les patients dont la fonction rénale est normale. La demie vie d'élimination est approximativement de 2 heures chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucun métabolite n'a été détecté. La liaison d'Omnipaque aux protéines est très faible (< 2%). Elle n'a pas de conséquence clinique et peut de ce fait être négligée. **17.3** Données de sécurité précliniques Sans objet. **18) Effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines:** Sans objet. **19) Durée de stabilité et conditions de conservation:** 19.1 Durée de stabilité: 3 ans. 19.2 Conditions de conservation: Flacon (verre) de 50 ml et 100 ml: A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C, à l'abri de la lumière et des rayons ionisants. Le produit peut être conservé 3 mois à + 37°C. **20) Désignation des tableaux habituels (A, B, C):** Liste I. Tableau A. **21) Lieux de fabrication, de contrôle, de conditionnement et de distribution:** GE Healthcare Ireland, IDA Business Park, Carrigrohilly, Co. Cork, Irlande. **22) Numéro d'autorisation de mise sur le marché:** OMNIPAQUE 300mg 50ml : 310/13 DMP/21/NNP. OMNIPAQUE 300mg 100ml : 311/13 DMP/21/NNP. OMNIPAQUE 350mg 50ml : 312/13 DMP/21/NNP. OMNIPAQUE 350mg 100ml : 313/13 DMP/21/NNP.



CYCLOPHARMA



Distributeur

GE Healthcare