

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

OMNISCAN™

gadodiamide pour injection USP

Solution, 287 mg/mL (0,5 mmol/mL), intraveineuse

Agent de rehaussement de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

GE Healthcare Canada Inc.
1919 Minnesota Court
Mississauga, Ontario
L5N 0C9

Date d'approbation initiale :
18 mai 1994

Date de révision :
23 octobre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 296299

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré « Mises en garde et Précautions Importantes », Ne pas utiliser par voie intrathécale	2025-10
7 Mises en garde et Précautions, Risques liés à l'utilisation intrathécale	2025-10
7 Mises en garde et Précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	2023-11

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14

8.1	Aperçu des effets indésirables	14
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	14
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	16
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		21
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	22
14.1	Essais cliniques par indication	22
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Omniscan (gadodiamide pour injection) est indiqué pour :

- les adultes et les enfants afin d'obtenir un rehaussement du contraste lors d'épreuves d'imagerie par résonance magnétique (IRM) en présence de lésions du système nerveux central accompagnées de vascularisation que l'on soupçonne d'être anormale ou de lésions possiblement responsables d'anomalies de la barrière hémato-encéphalique. Omniscan s'est révélé apte à faciliter la visualisation des lésions du système nerveux central, y compris les tumeurs, mais sans s'y limiter.
- administré par voie intraveineuse pour les examens par IRM chez les adultes afin de visualiser des lésions thoraciques, abdominales, pelviennes, mammaires, rétropéritonéales et musculo-squelettiques ayant une vascularité anormale.
- administration intraveineuse à des fins d'angiographie par résonance magnétique (ARM) pour la localisation de sténoses des artères rénales et des artères aorto-iliaques.

1.1 Enfants

Enfants (2 à 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Omniscan dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (veuillez consulter la section 2 CONTRE-INDICATIONS).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

Omniscan (gadodiamide) est contre-indiqué chez:

- Insuffisance rénale chronique grave avec un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m²
- lésion rénale aiguë
- Nouveau-nés dont l'âge est inférieur à 4 semaines et dont la fonction rénale est immature
- Omniscan est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- **NE PAS UTILISER PAR VOIE INTRATHÉCALE**

L'administration intrathécale d'ACBG peut provoquer des réactions graves, potentiellement mortelles, et mortelles. Omniscan n'est pas approuvé pour une utilisation intrathécale (voir 7 – MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, risques liés à l'utilisation intrathécale).

Une utilisation involontaire d'Omniscan par voie intrathécale a occasionné les manifestations suivantes : convulsions, coma, déficit neurologique moteur et sensoriel.

- **MISES EN GARDE : FIBROSE NÉPHROGÉNIQUE SYSTÉMIQUE (FNS)**

Les agents de contraste à base de gadolinium (ACBG) augmentent le risque de FNS chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Omniscan est contre-indiqué chez :

- Insuffisance rénale chronique grave avec un taux de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (veuillez consulter la section 2 CONTRE-INDICATIONS)
- lésion rénale aiguë (veuillez consulter la section 2 CONTRE-INDICATIONS)
- Nouveau-nés dont l'âge est inférieur à 4 semaines et dont la fonction rénale est immature (veuillez consulter la section 2 CONTRE-INDICATIONS)

La FNS peut provoquer une fibrose systémique fatale ou débilitante affectant la peau, les muscles et les organes internes. Avant d'administrer Omniscan, dépistez tous les patients pour détecter les lésions rénales aiguës et toute autre condition pouvant réduire la fonction rénale. Pour les patients présentant un risque de fonction rénale chroniquement réduite (par ex., âge > 60 ans, diabète mellitus ou hypertension chronique), estimez le TFG à travers un test en laboratoire.

Chez ces patients, évitez d'utiliser des agents de contraste à base de gadolinium à moins que les informations diagnostiques s'avèrent essentielles et ne sont pas disponibles par imagerie de résonance magnétique (IRM) sans rehaussement du contraste. Lorsque vous administrez un agent de contraste à base de gadolinium, ne dépassez pas la dose recommandée et laissez suffisamment de temps d'agent de contraste pour qu'il soit éliminé de l'organisme avant de procéder à une nouvelle administration (veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

L'utilisation d'Omniscan chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale légère à modérée (TFG ≥ 30 à < 89 mL/min/1,73 m²) doit être évaluée par rapport au risque encouru lors de l'utilisation de méthodes d'imagerie médicale alternatives par les professionnels de la santé.

L'utilisation d'Omniscan devrait se faire avec prudence chez les enfants âgés de moins de 1 an.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Omniscan (gadodiamide) pour injection doit être extrait du flacon à l'aide d'une seringue et utilisé sur-le-champ. Si de l'équipement non jetable est utilisé, il faut veiller scrupuleusement à prévenir toute contamination résiduelle par les agents de nettoyage.

L'IRM avec rehaussement du contraste doit être amorcé peu de temps après l'administration d'agent de contraste. Le rehaussement optimal s'observe généralement dans les 45 minutes qui suivent l'injection de Omniscan. Les séquences de balayage pondérées en T₁ conviennent particulièrement aux examens à contraste rehaussé avec Omniscan. Dans l'éventail des forces de champ étudié, de 0,15 Tesla à 1,5 Tesla, le contraste relatif de l'image s'est révélé indépendant de la force de champ appliquée.

4.1 Considérations posologiques

L'utilisation d'agents macrocycliques peut être préférable chez certains patients comme ceux pour qui des doses répétées d'ACBG pourraient devoir être prises en considération, à cause de circonstances cliniques individuelles, et chez d'autres patients potentiellement vulnérables comme les enfants et les femmes enceintes (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de Omniscan pour visualiser le système nerveux central est de 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg), administrée sous forme d'injection intraveineuse en bolus. (Voir tableau posologique). Si du point de vue médical l'état du patient l'exige, il est possible d'administrer un médicament (ex.: un sédatif) avant de réaliser l'examen suivant la routine habituelle des examens par RM.

La dose d'Omniscan recommandé pour visualiser le corps est de 0,6 mL/kg (0,3 mmol/kg), administrée par injection intraveineuse en bolus (Voir tableau posologique).

La dose recommandée d'Omniscan pour l'ARM est de 0,2 mL/kg (0,01 mmol/kg), à administrer en bolus intraveineux, à une vitesse d'injection de 1 à 4 mL / s.

Il faut utiliser la plus faible dose efficace possible. Calculer la dose en fonction du poids corporel du patient et ne pas dépasser la dose recommandée par kilogramme de poids corporel.

TABLEAU POSOLOGIQUE

POIDS CORPOREL		PEDIATRIE	ADULTE	
		0,1 mmol/kg	0,1 mmol/kg	0,3 mmol/kg
kg	lb	VOLUME (mL)	VOLUME (mL)	
5	11	1,0		
10	22	2,0		
12	26	2,4		
14	31	2,8		
16	35	3,2		
18	40	3,6		
20	44	4,0		

22	48	4,4		
24	53	4,8		
26	57	5,2		
28	62	5,6		
30	66	6,0		
40	88	8,0	8,0	24,0
50	110	10,0	10,0	30,0
60	132	12,0	12,0	36,0
70	154	14,0	14,0	42,0
80	176	16,0	16,0	48,0
90	198	-	18,0	54,0
100	220	-	20,0	60,0
110	242	-	22,0	66,0
120	264	-	24,0	72,0
130*	286	-	26,0	78,0

*Le patient le plus lourd dans les études cliniques pesait 136 kg.

Pour s'assurer d'injecter complètement l'agent de contraste, il faut faire suivre l'injection d'une irrigation avec 5 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. L'épreuve d'imagerie doit être terminée dans l'heure qui suit l'administration de Omniscan.

4.4 Administration

Avant leur administration, les produits parentéraux doivent être inspectés visuellement pour y déceler la présence de toute particule ou de toute décoloration, quand la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si elle est décolorée ou si elle renferme des particules. **Toute portion inutilisée doit être jetée.**

5 SURDOSAGE

Les conséquences cliniques du surdosage n'ont pas été rapportées et les symptômes aigus d'une intoxication sont peu susceptibles de survenir chez les patients dont la fonction rénale est normale. Le traitement est symptomatique. Il n'existe pas d'antidote contre ce produit de contraste. Chez les patients pour lesquels l'élimination est retardée à cause d'une insuffisance rénale et chez les patients qui en ont reçu des doses excessives, le produit de contraste peut en théorie être éliminé par hémodialyse. Il n'est pas connu si l'hémodialyse réduit le risque de FNS.

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	Format d'emballage offert	Ingrédients non médicinaux
intraveineuse	Solution/287 mg/mL (0,5 mmol/mL)/ gadodiamide	Fioles de 10 mL, boîtes de 10	Caldiamide sodique, acide chlorhydrique, hydroxide de sodium, eau pour préparations injectables.
		15 mL dans des fioles de 20 mL, boîtes de 10	
		Fioles de 20 mL, boîtes de 10	

Composition

Omniscan (gadodiamide) pour injection est une solution à 0,5 mol/L du complexe gadolinium de l'acide diéthylènetriaminepentaacétique bisméthylamide. C'est un agent de rehaussement extracellulaire non ionique destiné à l'imagerie par résonance magnétique; il est présenté sous la forme d'une solution aqueuse, stérile, claire, de incolore à légèrement jaune. Chaque mL renferme 287 mg de gadodiamide, 12 mg de caldiamide sodique et de l'eau pour injection. Le pH est ajusté entre 5,5 et 7,0 avec de l'acide chlorhydrique, de l'hydroxyde de sodium ou les deux.

Les paramètres physico-chimiques relatifs à Omniscan sont les suivants :

PARAMÈTRES		
Osmolalité (mOsm/kg d'eau)	@ 37 °C	789
Viscosité (cp)	@ 20 °C	2,0
	@ 37 °C	1,4
Densité (g/cm ³)	@ 20 °C	1,15

Omniscan a une osmolalité de 2,8 fois celle du plasma (285 mOsm/kg d'eau) à 37°C et il est hypertonique dans les conditions d'utilisation.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Généralités

Les techniques diagnostiques qui nécessitent l'emploi de produits de contraste doivent être effectuées sous la surveillance d'un médecin qui a reçu la formation préalable et qui possède une connaissance complète de la technique à effectuer. Omniscan (gadodiamide) pour injection doit être prélevé dans la seringue et utilisé sur-le-champ. Si du matériel non jetable

est utilisé, il faut veiller scrupuleusement à prévenir toute contamination résiduelle avec les agents de nettoyage.

Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Les données actuelles semblent indiquer que du gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après l'administration répétitive d'ACBG. On a observé un signal plus intense des images pondérées T₁ non contrastées du cerveau après l'administration répétitive d'ACBG chez des patients dont la fonction rénale est normale. Du gadolinium a en effet été décelé dans les tissus cérébraux après de multiples expositions aux ACBG, notamment au niveau du noyau dentelé et du pallidum. Les données indiquent que le risque d'accumulation de gadolinium est supérieur après l'administration répétée d'agents linéaires par opposition aux agents macrocycliques.

On ne connaît pour l'instant pas l'importance clinique de l'accumulation de gadolinium dans le cerveau; toutefois, une telle accumulation pourrait possiblement perturber l'interprétation des IRM cérébrales.

Dans le but de réduire au minimum les risques liés à l'accumulation de gadolinium dans le cerveau, il est recommandé de faire appel à la plus faible dose efficace possible et de procéder à une soigneuse évaluation des risques avant l'administration répétitive de telles doses.

Cancérogenèse et mutagenèse

Veuillez consulter la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cardiovasculaire

L'effet d'Omniscan sur la prolongation de l'intervalle QT n'a pas fait l'objet d'une étude clinique consacrée à la prolongation de l'intervalle QT.

États convulsifs

Bien qu'aucune preuve n'indique que Omniscan déclenche directement des convulsions, la possibilité qu'il puisse abaisser le seuil convulsivant chez les patients sensibles ne peut être écartée. Il faut prendre les mesures de prévention appropriées pour les patients sujets aux convulsions.

Hypersensibilité

Comme tout autre agent de contraste, Omniscan peut être associé à des réactions anaphylactoïdes, d'hypersensibilité ou à d'autres réactions idiosyncrasiques caractérisées par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou dermatologiques dangereuses ou même fatales. La plupart de ces réactions surviennent dans les 30 minutes suivant l'administration.

Par conséquent, il est recommandé de garder le patient en observation pendant au moins 30 minutes après l'administration d'Omniscan.

Comme pour tout autre produit de contraste, certaines réactions ne se sont produites que quelques heures ou quelques jours après l'administration, mais rarement.

La décision d'utiliser Omniscan ne doit être prise qu'après avoir soigneusement évalué les risques et les avantages pour tout patient ayant déjà réagi à d'autres agents de contraste

(Omniscan est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament; veuillez consulter la section 2 CONTRE-INDICATIONS), prédisposé aux allergies, atteint d'asthme bronchique ou femme.

Les patients qui ont des antécédents d'allergie, de réaction médicamenteuse ou de troubles évoquant une hypersensibilité devraient faire l'objet d'une surveillance étroite pendant plusieurs heures après l'administration du produit.

Surveillance et tests de laboratoire

Omniscan interfère avec les mesures du calcium sérique lors de l'application de certaines méthodes colorimétriques (complexométriques) d'usage courant dans les hôpitaux. Omniscan pourrait aussi interférer avec les taux sanguins de fer, de magnésium et de zinc, ce qui provoquerait des modifications transitoires asymptomatiques dont la portée clinique est inconnue. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, cet effet dure entre 12 et 24 heures. Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, cet effet peut durer plus longtemps.

Après l'administration d'Omniscan, une attention particulière doit être portée au choix de la technique utilisée pour mesurer ces taux.

Une élévation des taux de créatinine kinase a été observée lors d'essais cliniques. L'origine et la portée clinique de cet effet sont inconnues.

Fibrose néphrogénique systémique (FNS)

Des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été associés à l'utilisation d'Omniscan (gadodiamide) et d'autres agents de contraste contenant du gadolinium chez les patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë ou chronique **de toutes les gravités**. Chez ces patients, évitez d'utiliser des agents de contraste à base de gadolinium à moins que les informations diagnostiques s'avèrent essentielles et ne sont pas disponibles par imagerie de résonance magnétique (IRM) sans renforcement du contraste. Pour les patients faisant l'objet d'une hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent envisager une hémodialyse rapide suite à l'administration d'agents de contraste à base de gadolinium afin de favoriser l'élimination des produits de contraste. Toutefois, on ne sait pas si l'hémodialyse permet de prévenir la FNS.

Le développement d'une FNS est considéré comme un possible effet de classe exercé par tous les agents de contraste à base de gadolinium.

Des rapports rédigés après commercialisation ont établi des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) suite à l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'agents de contraste à base de gadolinium. Ces rapports n'avaient toutefois pas encore identifié un produit de contraste particulier, mais lorsque ce fut le cas, celui le plus souvent cité était le gadodiamide (Omniscan™), suivi par le gadopentate de diméglumine (Magnevist®) et par le gadoversétamide (OptiMARK®). On a pu également observer des cas de FNS suite à l'administration séquentielle du gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (Multihance®) ou du gadotéridol (ProHance®). Le nombre de rapports établis après commercialisation est susceptible de varier au cours du temps et peut ne pas refléter la proportion exacte des cas associés à un agent de contraste à base de gadolinium particulier.

L'importance du risque de FNS suite à l'exposition à un agent de contraste à base de gadolinium particulier n'est pas connue et peut varier selon les produits. Les rapports publiés sont limités et évaluent principalement les risques de FNS associés à la prise de gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective menée sur 370 patients atteints d'insuffisance rénale grave et qui ont reçu du gadodiamide, on estimait que le risque de développer une FNS était de 4 %. Le risque de FNS parmi les patients atteints d'insuffisance rénale moyenne à modérée ou dont la fonction rénale est normale, s'il existe, n'est pas connu et il est préférable d'opter pour une utilisation prudente de la plus petite dose possible d'agent de contraste à base de gadolinium.

Dépistez tous les patients pour un dysfonctionnement rénal. Pour les patients présentant un risque de fonction rénale chroniquement réduite (par ex., âge > 60 ans, diabète mellitus ou hypertension chronique), estimez le TFG à travers un test en laboratoire. Lorsque vous administrez un agent de contraste à base de gadolinium, ne dépassez pas la dose recommandée et laissez suffisamment de temps au produit de contraste pour qu'il soit éliminé de l'organisme avant de procéder à une nouvelle administration (veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il est indispensable de procéder à une biopsie cutanée afin d'exclure les diagnostics de troubles cutanés se manifestant de façon similaire (p. ex. scleromyxœdème) (veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Lorsque vous administrez un agent de contraste à base de gadolinium, ne dépassez pas la dose recommandée.

La sûreté de doses répétées n'a pas été étudiée. Si le médecin détermine que des examens répétitifs séquentiels sont nécessaires, un intervalle de temps approprié doit être respecté entre les administrations afin de permettre la clairance du médicament dans le corps. Une période d'au moins 7 jours doit s'écouler si un nouveau scintigramme est envisagé.

Parmi les facteurs pouvant augmenter le risque de FNS figurent des doses répétées ou supérieures aux recommandations d'un ACBG et le degré d'affectation de la fonction rénale.

Rénal

- L'exposition aux agents de contraste à base de gadolinium augmente le risque de FNS chez des patients présentant :
 - une insuffisance rénale aiguë ou chronique grave (taux de filtration glomérulaire < 30 mL/ min/1,73 m²)
- Dépistez les patients pour détecter les lésions rénales aiguës et toute autre condition pouvant réduire la fonction rénale. Les caractéristiques des lésions rénales aiguës sont une diminution rapide (sur quelques heures ou jours) et généralement réversible de la fonction rénale, généralement dans le cadre d'une chirurgie, d'une infection grave, d'une blessure ou d'une toxicité rénale induite par des médicaments.
Les niveaux de créatinine dans le sérum et le TFG estimé peuvent ne pas évaluer avec fiabilité la fonction rénale dans le contexte d'une lésion rénale aiguë. Pour les patients présentant un risque de fonction rénale chroniquement réduite (par ex., âge > 60 ans,

diabète mellitus ou hypertension chronique), estimez le TFG à travers un test en laboratoire.

- Le risque de FNS parmi les patients atteints d'insuffisance rénale moyenne à modérée ou dont la fonction rénale est normale, s'il existe, n'est pas connu et il est préférable d'opter pour une utilisation prudente de la plus petite dose possible d'agent de contraste à base de gadolinium. L'utilisation d'Omniscan devrait être limitée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée qu'une fois les risques et avantages possibles aient été soigneusement évalués (TFG ≥ 30 à < 89 mL/min/1,73 m²) (veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Ces cas sont survenus chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse ou de détérioration de la fonction rénale, le plus souvent dans 48 heures suivant une injection d'Omniscan. Le risque d'insuffisance rénale augmente avec l'augmentation de la dose d'agent de contraste à base de gadolinium. Il faut utiliser la dose la plus faible de l'agent de contraste et évaluer la fonction rénale des patients atteints d'insuffisance rénale. Lors des études cliniques portant sur Omniscan, l'insuffisance rénale aiguë a été observée chez < 1 % des patients (veuillez consulter la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Étant donné que Omniscan est éliminé de l'organisme par filtration glomérulaire, il faut faire preuve de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Omniscan peut être éliminé de la circulation par hémodialyse.

Il faut laisser passer suffisamment de temps entre l'administration de produit de contraste renfermant de l'iode et l'épreuve par IRM avec contraste, à cause de la possibilité d'entraîner une insuffisance rénale réversible. Un seul cas d'insuffisance rénale réversible s'est produit, dans le cadre d'une étude clinique, lorsqu'un patient dont la fonction rénale était auparavant normale selon les rapports, a reçu une dose élevée de Omniscan dans les 24 heures précédant l'épreuve à l'aide d'un produit de contraste renfermant de l'iode.

Si, selon le jugement clinique du médecin, des examens séquentiels ou répétés sont nécessaires, il faut laisser s'écouler un intervalle de temps suffisant entre les administrations afin de permettre l'élimination normale du médicament de l'organisme.

Risques liés à l'utilisation intrathécale

Des cas graves, potentiellement mortels et mortels, principalement avec des réactions neurologiques (p. ex., coma, encéphalopathie, crises d'épilepsie), ont été rapportés lors de l'utilisation intrathécale non indiquée d'ACBG. Omniscan n'est pas approuvé pour une utilisation intrathécale (voir 3 – MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ; 4.1 Considérations posologiques).

Anémie à hématies falciformes/Anémies hémolytiques

L'injection de Omniscan à des patients atteints d'anémie à hématies falciformes ou d'autres hémoglobinopathies n'a pas été étudiée.

Les patients qui présentent d'autres types d'anémies hémolytiques n'ont pas été adéquatement évalués après l'administration de Omniscan pour que l'on puisse écarter la

possibilité d'une hémolyse accrue.

Peau

La FNS a tout d'abord été identifiée en 1997 et n'a jusqu'à présent été observée que chez des patients atteints d'une maladie rénale. Il s'agit d'un trouble systémique dont les effets les plus importants et les plus visibles sont localisés au niveau de la peau. Les lésions cutanées associées à ce trouble sont causées par une fibrose excessive et se répartissent habituellement de façon symétrique sur les membres et le tronc. On observe un épaissement de la peau susceptible d'entraver la flexion et l'extension des articulations et entraîner des contractures graves. La fibrose associée à la FNS peut se propager au-delà du derme et atteindre les tissus sous-cutanés, les muscles striés, le diaphragme, la plèvre, le péricarde et le myocarde. La FNS peut s'avérer mortelle (veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes.

Les ACBG traversent le placenta et entraînent une exposition fœtale et une rétention de gadolinium. Omniscan ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits justifient le risque potentiel pour le fœtus. Il n'existe aucune preuve concluante d'une corrélation entre les ACBG et d'éventuels effets indésirables sur les fœtus qui y sont exposés. Cependant, une étude de cohorte rétrospective, comparant des femmes enceintes ayant subi un examen IRM avec injection d'ACBG à des femmes enceintes n'ayant pas subi d'IRM, a révélé une occurrence plus importante des décès à la naissance et des décès néonataux dans le groupe ayant subi des examens IRM avec injection d'ACBG. Cette étude était néanmoins limitée par le manque de points de comparaison avec les IRM réalisés sans agents de contraste et le manque d'informations au sujet des indications des examens IRM et des ACBG utilisés. D'un point de vue global, cette étude ne saurait constituer une évaluation fiable du risque potentiel d'effets indésirables liés à l'utilisation des ACBG sur les fœtus.

Il n'existe pas de données cliniques concernant les effets sur la fertilité.

L'utilisation d'agents macrocycliques peut être préférable chez certains patients comme ceux pour qui des doses répétées d'ACBG pourraient devoir être prises en considération, à cause de circonstances cliniques individuelles, et chez d'autres patients potentiellement vulnérables comme les femmes enceintes.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Parce que plusieurs médicaments le sont, il faut faire preuve de prudence lorsque Omniscan est administré à une femme qui allaite. Après l'injection d'Omniscan, toute femme qui allaite devrait interrompre l'allaitement pendant 24 heures et jeter le lait tiré pendant cette période.

7.1.3 Enfants

Omniscan doit être utilisé avec prudence dans les enfants de moins d'un an puisque leurs fonctions rénales sont encore immatures. (veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES»)

Omniscan est contre-indiqué chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines.

On recommande l'utilisation prudente de la plus petite dose possible d'Omniscan chez les enfants (veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Aucune étude n'a été menée chez les enfants souffrant de troubles rénaux ou hépatiques graves; d'hypertension instable ou non maîtrisée d'un point de vue clinique; et chez les enfants prématurés (veuillez consulter la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Une période d'au moins 7 jours doit s'écouler si un nouveau scintigramme est envisagé. (veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Voir la section 10.3 Pharmacocinétique pour obtenir des informations sur la pharmacocinétique chez les adultes. Le gadolinium est retenu dans le cerveau des enfants en quantité et en distribution semblables à celles des adultes. Les cerveaux pédiatriques en développement peuvent être plus sensibles aux effets potentiels de l'exposition au gadolinium.

L'utilisation d'agents macrocycliques peut être préférable chez des patients potentiellement vulnérables comme les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune précaution spécifique autre que celles qui s'appliquent à l'IRM et à Omniscan en général ne s'impose chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients adultes durant les essais cliniques sur Omniscan (gadodiamide) ont été la nausée, la céphalée et les étourdissements, avec une incidence de 3 % ou moins. Ce qui comprend toutes les réactions anormales peu importe leur nature. La majorité de ces réactions indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

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.

Adultes

Tableau 2 montre les réactions indésirables survenues chez moins de 1% des patients adultes au cours des essais cliniques.

Tableau 2 - Réactions indésirables survenues chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques.

Termes du medDRA	Réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des adultes au cours des essais cliniques
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque Arythmies décès lié à un infarctus du myocarde chez les patients souffrant d'une cardiopathie ischémique
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène
Affections oculaires	Vision anormale
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale Diarrhée Éructation Méléna Sécheresse de la bouche Vomissement
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie Douleur thoracique Fatigue Fièvre Malaise Douleur Frissons Réaction au point d'injection Sensation de chaleur
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactoïdes (caractérisées par des symptômes cardiovasculaires, respiratoires et cutanés)
Infections et infestations	Rhinite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie Myalgie

Termes du medDRA	Réactions indésirables survenues chez moins de 1 % des adultes au cours des essais cliniques
Affections du système nerveux	Coordination anormale Aggravation des migraines Aggravation de la sclérose en plaques (caractérisée par des troubles moteurs et sensoriels) Ataxie Convulsions (y compris le “grand mal”), Paresthésie Somnolence Syncope Perte de goût Altération de la sensibilité gustative Tremblement
Affections psychiatriques	anxiété troubles de la personnalité
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë réversible Dans le cas de patients souffrant d'insuffisance rénale : Insuffisance rénale aiguë (irréversible) Hausse de la concentration sanguine de créatinine
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit Rash Erythème Décoloration de la peau Transpiration accrue Urticaire
Affections vasculaires	thrombophlébite profonde bouffées de chaleur Rougeur Vasodilatation

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Trois réactions indésirables sont survenues chez 3 des 91 enfants (3%) soumis aux tests cliniques de l’Omniscan. Ce qui comprend toutes les réactions anormales peu importe leur nature.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fièvre

Affections hépatobiliaires: Fonction hépatique anormale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rash

La fièvre et le rash étaient d’intensité moyenne et la fonction hépatique anormale, de forte intensité, bien qu’il soit incertain que ces problèmes soient reliés à l’administration de l’Omniscan.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des rapports rédigés après commercialisation ont établi des cas de fibrose néphrogénique systémique (FNS) suite à l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'agents de contraste à base de gadolinium. Ces rapports n'avaient toutefois pas encore identifié un produit de contraste particulier, mais lorsque ce fut le cas, celui le plus souvent cité était le gadodiamide (Omniscan™), suivi par le gadopentate de diméglumine (Magnevist®) et par le gadoversétamide (OptiMARK®). On a pu également observer des cas de FNS suite à l'administration séquentielle du gadodiamide avec du gadobénate de diméglumine (Multihance®) ou du gadotéridol (ProHance®). Le nombre de rapports établis après commercialisation est susceptible de varier au cours du temps et peut ne pas refléter la proportion exacte des cas associés à un agent de contraste à base de gadolinium particulier. L'importance du risque de FNS suite à l'exposition à un agent de contraste à base de gadolinium particulier n'est pas connue et peut varier selon les produits. Les rapports publiés sont limités et évaluent principalement les risques de FNS associés à la prise de gadodiamide. Lors d'une étude rétrospective menée sur 370 patients atteints d'insuffisance rénale grave et qui ont reçu du gadodiamide, on estimait que le risque de développer une FNS était de 4 %. Le risque de FNS parmi les patients atteints d'insuffisance rénale moyenne à modérée ou dont la fonction rénale est normale, s'il existe, n'est pas connu et il est préférable d'opter pour une utilisation prudente de la plus petite dose possible d'agent de contraste à base de gadolinium.

De rares cas de modifications pathologiques de la peau, y compris des plaques associées au gadolinium, ont été signalés chez des patients dont la fonction rénale était normale.

Des rapports de pharmacovigilance ont été reçus faisant état d'effets indésirables mettant en cause plusieurs systèmes d'organes chez des patients dont la fonction rénale est normale. Un lien de causalité avec la rétention de gadolinium n'a pas été établi. Ces événements comprennent la fatigue, l'asthénie, les syndromes douloureux et des groupes hétérogènes de symptômes dans les systèmes neurologique, cutané et musculo-squelettique. Bien que les conséquences cliniques de la rétention de gadolinium n'aient pas été établies chez les patients dont la fonction rénale est normale, certains patients pourraient être plus à risque. Il s'agit notamment des patients qui ont besoin de doses à vie multiples, des femmes enceintes et des enfants (veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles d'ordre général : Hypersensibilité, douleur au point d'injection, frissons, choc anaphylactique/anaphylactoïde.

Troubles cardiovasculaires : tachycardie.

Troubles du système nerveux central et périphérique : parosmie temporaire.

Troubles du système respiratoire : toux, bronchospasme, détresse respiratoire, irritation de la gorge, éternuements.

Problèmes cutanés : Fibrose néphrogénique systémique (FNS), œdème du visage, œdème de Quincke, plaque cutanée*.

* Des cas de plaques cutanées associées au gadolinium et présentant des corps sclérosés à l'histologie ont été signalés avec le gadodiamide chez des patients qui ne présentent pas autrement de symptômes ou de signes de fibrose systémique néphrogénique.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'administration de produits de contraste iodés se limitait à une période de 24 heures avant et de 24 heures après une injection d'Omniscan, ce qui était également le cas avec d'autres agents de contraste à base de gadolinium. Par conséquent, on ne dispose pas de données d'innocuité quant à l'administration d'Omniscan conjointement avec celle d'agents de contraste iodés ou d'autres agents de contraste à base de gadolinium.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

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

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Omniscan (gadodiamide) pour injection a été conçu comme agent de contraste pour usage diagnostique dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Le gadodiamide est un agent paramagnétique doté de spins d'électrons en nombre impair qui génèrent un champ magnétique local. À mesure que les protons de l'eau se déplacent dans ce champ magnétique local, les modifications du champ magnétique qu'ils expérimentent les réorientent vers le champ magnétique principal plus rapidement qu'en l'absence d'un agent paramagnétique.

Dans l'imagerie par résonance magnétique, la visualisation des tissus rachidiens et cérébraux normaux et pathologiques dépend en partie des variations de l'intensité du signal de radiofréquence. Ces variations se produisent à cause de changements qui affectent la densité des protons, de l'altération du temps de relaxation longitudinale (T_1) ou spin-réseau et de la variation du temps de relaxation transverse (T_2) ou spin-spin.

En augmentant le taux de relaxation, Omniscan abrège les temps de relaxation T_1 et T_2 dans les tissus où il est distribué. Aux doses cliniques, son effet se fait principalement sentir sur le temps de relaxation T_1 et produit une augmentation de l'intensité du signal.

Même s'il n'a pas été possible d'établir avec exactitude le mécanisme de passage du gadolinium dans le cerveau, les données actuelles semblent indiquer que du gadolinium peut s'accumuler dans le cerveau après l'administration répétitive d'agents de contraste à base de gadolinium (ACBG). [L'absence de rehaussement n'est pas synonyme d'absence de pathologie, puisque certains types de néoplasies de bas bruit ou certaines plaques de SEP inactives ne sont pas rehaussées; il peut être utilisé pour le diagnostic différentiel entre plusieurs pathologies]. Une atteinte de la barrière hémato-encéphalique ou une vascularisation anormale permettent à Omniscan de s'accumuler dans des lésions comme les néoplasies, les abcès et les infarctus subaigus. Le temps requis pour que Omniscan s'accumule dans les lésions est inconnu.

10.2 Pharmacodynamie

Pharmacodynamie secondaire

Il n'y a eu aucune déviation cliniquement significative par rapport aux valeurs mesurées avant l'injection pour ce qui est des paramètres hémodynamiques et des résultats d'analyses de laboratoire sanguines et urinaires effectuées après l'injection intraveineuse de gadodiamide chez des volontaires sains. Toutefois, une augmentation transitoire minimale des taux de fer sérique a été enregistrée de 8 à 48 heures après l'injection de gadodiamide.

10.3 Pharmacocinétique

Distribution

Les propriétés pharmacocinétiques de Omniscan administré par voie intraveineuse chez des sujets normaux concordent avec un modèle ouvert à deux compartiments, la distribution moyenne et la demi-vie d'élimination (rapportées sous forme de moyennes \pm ÉT) étant de $3,7 \pm 2,7$ minutes et de $77,8 \pm 16$ minutes respectivement.

Élimination

Le gadodiamide est principalement éliminé dans l'urine, $95,4 \pm 5,5\%$ (moyenne \pm ÉT) de la dose administrée étant éliminé dans les 24 heures. Il n'y a ni transformation ni décomposition décelables du gadodiamide. Les taux d'élimination rénale et plasmatique du gadodiamide sont presque identiques ($1,7$ et $1,8$ mL/min/kg respectivement) et sont semblables à ceux de substances excrétées surtout par filtration glomérulaire. Le volume de distribution du gadodiamide (200 ± 61 mL/kg) équivaut à celui de l'eau extracellulaire. Aucune liaison protéique n'a été observée.

L'élimination plasmatique et la demi-vie d'élimination ont été indépendantes de la dose après l'injection de $0,1$ et de $0,3$ mmol/kg. Aucun métabolite n'a été décelé.

Après l'administration d'ACBG, des traces de gadolinium sont présentes pendant des mois ou des années dans le cerveau, les os, la peau et d'autres organes.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Toutes les solutions sont stérilisées par autoclavage et ne renferment aucun agent de conservation. Toute portion inutilisée doit être jetée. Garder à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas utiliser les solutions de Omniscan si elles ont été congelées par inadvertance puisque la congélation peut provoquer de légères fissures dans les fioles, ce qui compromettrait la stérilité du produit.

Omniscan doit être conservé à une température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

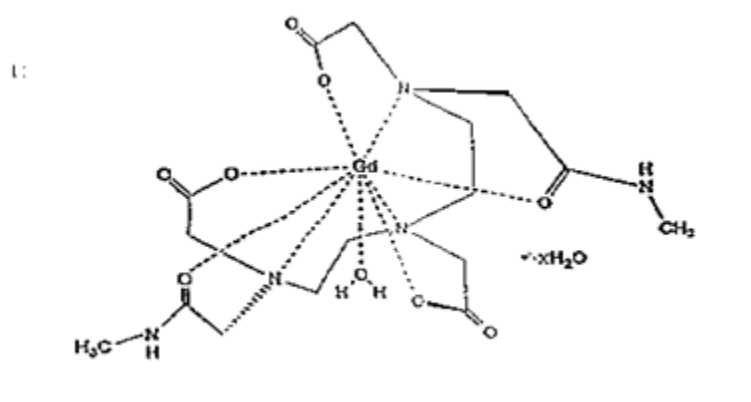
Nom propre : gadodiamide

Nom chimique : Hydrate d'aqua[5,8-bis(carboxyméthyl)-11-[2-(méthylamino)-2-oxoéthyl]-3-oxo-2,5,8,11-tétraza-tridécan-13-oato(3-)- N⁵,N⁸,N¹¹,O³,O⁵,O⁸,O¹¹,O¹³]gadolinium

Formule moléculaire : C₁₆H₂₈GdN₅O₉•xH₂O, où x est le nombre de molécules d'eau adsorbées (la formule moléculaire inclut une molécule d'eau coordonnée au gadolinium), ou C₁₆H₂₆GdN₅O₈ (anhydre, sans eau adsorbée ni coordonnée).

Masse moléculaire : 573,66 (anhydre, sans eau adsorbée ni coordonnée).

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le gadodiamide est un solide cristallin sous forme de fine poudre blanche.

Caractéristiques du produit

Solubilité : Le gadodiamide est facilement soluble dans l'eau et dans le méthanol, soluble dans l'éthanol et légèrement soluble dans l'acétone et le chloroforme.

pKa : Les deux principaux groupes basiques du ligand du DTPA-BMA ont des valeurs de pKa de 9,37 et de 4,38. La troisième amine du ligand a un pKa de 3,31 et les carboxylates ont tous des valeurs de pKa inférieures à 2. L'ion gadolinium interfère avec la mesure des valeurs de pKa dans le gadodiamide.

Coefficient de partage: Le log de P, le coefficient de partage, entre le butanol et l'eau est -2,13.

Point de fusion : Le gadodiamide n'a pas de point de fusion distinct. Il perd l'eau de son hydratation à moins de 200 degrés C et manifeste des signes de décomposition à 300 degrés C et plus. Le comportement au point de fusion, l'analyse thermogravimétrique et l'analyse

thermique différentielle par balayage n'a pas permis de révéler la présence de formes polymorphes.

Constante de dissociation : La constante de stabilité thermodynamique du ligand-métal a été déterminée par des techniques de dosage concurrentes, avec un log K égal à 16,85.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Tableau 3 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour l'angiographie par résonance magnétique (ARM)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
SOV301 et SOV302	Essais cliniques de phase III, multicentrique, Étude ouverte	une dose (0,1 mmol/kg) par bolus intraveineux	794	64 ans (17 à 94 ans)	féminin et masculin

Omniscan a été évalué lors de deux essais cliniques contrôlés et qui ont inclus un nombre total de 794 patients qui ont été orientés vers une procédure diagnostique pour suspicion de sténose des artères rénales ou des artères aorto-iliaques. L'âge moyen de ces patients (496 hommes et 298 femmes) était de 64 ans (intervalle : 17 à 94 ans). Les patients ont reçu une dose d'Omniscan (0,1 mmol/kg, administré en un seul bolus intraveineux, à une vitesse d'injection de 1 à 4 mL/s, grâce à un dispositif d'injection sous pression) pour la détection de sténoses au niveau des artères rénales ou des artères aorto-iliaques.

Résultats de l'étude

Les clichés d'angiographie par résonance magnétique (ARM) ont fait l'objet d'une interprétation à l'aveugle (3 lecteurs) et les résultats comparés à une angiographie par soustraction numérique (ASN) intra-artérielle, qui sert de norme de référence et d'une angiographie par référence (ARM) sans rehaussement du contraste (par saisie en vol) (TOF). Une ARM avec rehaussement du contraste par Omniscan a montré qu'elle était supérieure à une ARM sans rehaussement du contraste et a démontré des résultats comparables à la norme de référence, avec des valeurs de sensibilité et de spécificité comprises, respectivement, entre 86 et 90 % et 85 et 90 % pour les artères rénales et comprises, respectivement, entre 82 et 90 % et 89 et 96 % pour les artères aorto-iliaques.

Toutefois, aucune conclusion n'a pu être établie pour trois des sept segments (aorte infra-rénale; artères iliaques communes droite et gauche; artères iliaques externes droite et gauche et artères fémorales communes droite et gauche) des artères aorto-iliaques étant donné que le nombre de sujets présentant une sténose de ces segments était trop petit; les trois segments concernés étaient l'aorte infra-rénale et les artères fémorales communes droites et gauche.

En ce qui concerne la détection des sténoses des artères rénales et des artères aorto-iliaques, les valeurs de sensibilité, de spécificité et d'exactitude pour une ARM avec rehaussement du contraste par Omniscan (3D avec renforcement du contraste) et une ARM sans rehaussement du contraste (2D par saisie en vol) (TOF) par rapport à une ASN intra-artérielle sont présentées ci-dessous. Les différences respectives entre l'ARM avec rehaussement du contraste par Omniscan et l'ARM sans rehaussement du contraste seront également présentées. Il est bon de noter que l'ARM 3D avec rehaussement du contraste peut conduire à une surestimation des sténoses.

Artères rénales

Lecteur	ARM 3D avec rehaussement du contraste		ARM 2D par saisie en vol (TOF)		Différence entre ARM 3D avec rehaussement du contraste et ARM 2D par saisie en vol (TOF)		
	%	IC à 95 %*	%	IC à 95 %*	%	IC à 95 % [§]	
Sensibilité	Lecteur A	87,4	80,3	83,9	66,3	-6,9	-25,8
	Lecteur B	90,3	83,7	79,8	69,6	12,0	2,2
	Lecteur C	85,7	78,8	70,6	60,7	16,3	5,9
	Décision majoritaire	89,1	82,3	78,3	66,7	9,8	-1,9
Spécificité	Lecteur A	87,0	80,8	56,9	44,0	34,5	22,0
	Lecteur B	89,5	83,9	79,7	72,0	9,0	2,6
	Lecteur C	85,1	79,3	74,3	66,9	8,4	1,7
	Décision majoritaire	88,9	83,2	78,6	70,6	8,5	3,0
Exactitude	Lecteur A	87,2	82,7	65,6	55,2	20,2	8,9
	Lecteur B	89,8	85,8	79,7	73,8	10,2	4,7
	Lecteur C	85,4	81,1	72,9	67,1	11,3	5,6
	Décision majoritaire	89,0	84,9	78,5	72,2	9,0	3,5

REMARQUE : La sensibilité, la spécificité et l'exactitude ont été calculées pour tous les sujets dont les clichés étaient interprétables pour une modalité particulière, suite au jugement de chaque lecteur respectif. Le calcul de la sensibilité, de la spécificité et de l'exactitude reposait sur le niveau d'un sujet. Toutes les valeurs d'efficacité étaient calculées en se fondant sur la norme de référence (angiographie à soustraction numérique [ASN] intra-artérielle). Les différences observées entre l'angiographie par résonance magnétique (ARM) 3D avec rehaussement du contraste et l'ARM 2D par saisie en vol (TOF) étaient calculées pour les patients possédant à la fois des résultats interprétables en ARM 3D avec rehaussement du contraste et en ARM 2D par saisie en vol (TOF). Les résultats d'efficacité du tableau concernent la principale sténose pertinente d'un point de vue hémodynamique.

% = degré de sensibilité, de spécificité ou d'exactitude; IC à 95 %* = limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % exact; IC à 95 %[§] = limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % asymptomatique.

Artères aorto-iliaques

Lecteur	ARM 3D avec rehaussement du contraste		ARM 2D par saisie en vol (TOF)		Différence entre ARM 3D avec rehaussement du contraste et ARM 2D par saisie en vol (TOF)		
	%	IC à 95 %*	%	IC à 95 %*	%	IC à 95 % [§]	
Sensibilité	Lecteur A	83,4	78,1	77,9	71,6	6,8	1,0
	Lecteur B	81,3	75,9	76,3	70,5	4,9	-1,1
	Lecteur C	89,8	85,2	81,3	75,9	8,7	3,5
	Décision majoritaire	86,4	81,5	80,3	74,6	6,5	1,0
Spécificité	Lecteur A	94,9	93,7	95,8	94,6	-1,1	-2,4
	Lecteur B	96,3	95,3	89,9	88,4	6,1	4,6
	Lecteur C	89,3	87,7	84,0	82,2	4,7	2,7
	Décision majoritaire	95,2	94,1	92,5	91,1	2,1	0,7
Exactitude	Lecteur A	84,8	80,4	82,1	77,1	4,0	-1,0
	Lecteur B	83,5	79,1	78,1	73,1	5,4	0,3
	Lecteur C	86,1	81,9	79,8	75,0	6,3	1,6
	Décision majoritaire	86,8	82,6	81,1	76,3	6,3	1,6

NOTE: La sensibilité, la spécificité et l'exactitude ont été calculées pour tous les sujets dont les clichés (sensibilité et exactitude) ou les segments (spécificité) étaient interprétables pour une modalité particulière, suite au jugement de chaque lecteur respectif. Toutes les valeurs d'efficacité étaient calculées en se fondant sur la norme de référence (ASN intra-artérielle). Le calcul de la sensibilité et de l'exactitude reposait sur le niveau d'un sujet alors que le calcul de la spécificité reposait sur l'ensemble des segments combinés. Les différences observées entre l'ARM 3D avec rehaussement du contraste et l'ARM 2D par saisie en vol (TOF) étaient calculées pour les patients possédant à la fois des résultats interprétables en ARM 3D avec rehaussement du contraste et en ARM 2D par saisie en vol (TOF). Les résultats d'efficacité du tableau concernent la principale sténose pertinente d'un point de vue hémodynamique.

% = degré de sensibilité, de spécificité ou d'exactitude; IC à 95 %* = limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % exact; IC à 95 %[§] = limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % asymptomatique.

Aucune conclusion n'a pu être établie pour trois des sept segments des artères aorto-iliaques étant donné que le nombre de sujets présentant une sténose de ces segments était trop petit; les trois segments concernés étaient l'aorte infra-rénale et les artères fémorales communes droites et gauche.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Espèces (sexe, nombre d'animaux par groupe)	Voie d'administration	Dose		Résultats
		mg/kg	mmol/kg	
Souris (M 5 F 5)	Perfusion IV	2870	5,0	Aucun décès ni signe de toxicité. Dose létale minimum > 2870 mg/kg (5 mmol/kg).
Souris (M 4 F 4)	Inj. IV	5740 11480 17220 22960 28700	10 20 30 40 50	DL ₅₀ = 19746 mg/kg (34,4 mmol/kg) Mâle DL ₅₀ = 38,1 mmol/kg Femelle DL ₅₀ = 28,0 mmol/kg
Rat (M 5 F 5)	Perfusion IV	2870	5,0	Aucun décès ni signe de toxicité. Dose létale minimum > 2870 mg/kg (5 mmol/kg).
Rat (M 10 F 0)	Inj. IV	229,6 5740 11480	0,4 10 20	Un animal est décédé durant l'administration; la cause du décès est inconnue. L'animal a été remplacé sans qu'il n'y ait aucun autre décès ni signe de morbidité autre qu'une légère diminution de l'activité chez les 10 animaux recevant la dose de 20 mmol/kg. Une vacuolisation des cellules tubulaires corticales partiellement réversible a été observée.

Toxicité subaiguë

Espèces (sexe, nombre d'animaux par groupe)	Nbre de doses (témoins)	Voie d'administration	Dose		Résultats
			mg/kg	mmol/kg	
Rat (M 3 F 3)	3 par semaine durant 3 semaines (salin) ****	Injection IV	57,4 574 1722 2870 4305	0,1 1,0 3,0 5,0 7,5	Vacuolisation épithéliale tubulaire rénale liée à la dose quant à l'incidence et la gravité.
Singe (M 3 F 3) ****	10 doses sur 22 jours (salin)	Injection IV	57,4 2870	0,1 5,0	Vacuolisation modérée du cytoplasme cellulaire tubulaire proximal et augmentation des poids absolu et relatif des reins à 5,0 mmol/kg.
Rat (M 5)	Administration quotidienne durant 14 jours (salin)	Injection IV		0,1 0,125 0,25 0,5 1,0 Magnevist® 1,0	Après 14 injections consécutives, du sang est apparu dans les sédiments urinaires à la microscopie avec présence de sang occulte dans l'urine pour les doses de 0,1-1,0 mmol/kg. Sur le plan histopathologique, une cystite a été observée à plus de 1,0 mmol/kg et une vacuolisation cytoplasmique liée à la dose de l'épithélium tubulaire rénal a été notée. Ces changements n'ont pas été vus avec Magnevist®.
Lapin (M 3)	Administration quotidienne durant 14 jours (salin)	Injection IV		0,05 0,1 0,5	Contrairement aux rats, aucune trace de sang occulte n'a été observée. Aucun signe clinico-pathologique indicateur de cystite n'a été noté. Les observations histopathologiques ont été un oedème de l'estomac, une dégénérescence tubulaire testiculaire et une calcinose cutanée, toutes considérées attribuables à un déficit en zinc. Aucune vacuolisation cytoplasmique rénale n'a

Espèces (sexe, nombre d'animaux par groupe)	Nbre de doses (témoins)	Voie d'administration	Dose		Résultats
			mg/kg	mmol/kg	
					été observée. Ces résultats suggèrent une différence liée à l'espèce entre rats et lapins pour ce qui est de l'induction de la cystite.
Singe (M 3 F 3)	Administration quotidienne durant 28-30 jours (salin)	IV		0,05 0,25 1,25	Modifications épithéliales tubulaires rénales notées à la dose de 1,25 mmol/kg par jour. Les analyses chimiques sériques ont révélé une réduction du zinc et du phosphate liée à la dose. Les myélogrammes de la moelle osseuse ont révélé une déviation myéloïde gauche dans le groupe à 1,25 mmol correspondant à des diminutions des myéloblastes, des myélocytes neutrophiles et des neutrophiles polymorphes et à une augmentation des moyennes du groupe pour les normoblastes intermédiaires. Les groupes recevant 0,05 et 0,25 mmol/kg ont également démontré une diminution des myéloblastes et des myélocytes neutrophiles. La plupart des valeurs chez les animaux correspondaient à celles des témoins. L'importance toxicologique de ces modifications reste imprécise.

**** Deux/sexe/groupe tués au jour 22; un/sexe/groupe tué au jour 29 après une période de récupération de 7 jours.

***** Une femelle âgée de moins de 2,5 ans.

Cancérogénicité :

Aucune étude animale à long terme n'a été effectuée pour évaluer le potentiel carcinogène du gadodiamide.

Le gadodiamide ne s'est pas révélé apte à exercer des effets mutagènes, dans trois épreuves in vitro (test de Ames, test de mutation CHO/HGPRT, et essai sur la fréquence des aberrations chromosomiques dans les cellules glucidiques) ni dans le test in vivo du micronoyau de la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Omniscan n'a exercé aucun effet sur la fertilité ou sur le rendement reproducteur chez les rats, ni dans les études tératologiques menées chez les rats et les lapins, à des doses qui ne provoquaient pas de toxicité maternelle (1,0 mmol/kg).

Les ACBG administrés à des souris gravides (2 mmol/kg par jour aux jours 16 à 19 de la gestation) entraînent des concentrations mesurables de gadolinium dans les os, le cerveau, les reins, le foie, le sang, les muscles et la rate des petits à un mois après leur naissance.

Les études de tératologie n'ont révélé aucun effet sur les foetus de rats à qui l'on avait administré des doses pouvant atteindre 1,0 mmol/kg/jour. Chez des lapins, l'administration intraveineuse de 1,0 mmol/kg de gadodiamide pour injection durant la période d'organogenèse la plus marquée (jours 6-18 de la gestation) n'a démontré aucun effet notable pour ce qui est de la toxicité et de la tératogénicité embryonnaire et foetale.

Le gadodiamide pour injection n'a exercé aucun effet sur la fertilité et le rendement

reproducteur des rats.

Toxicologie particulière

Études sur l'irritation

Le gadodiamide pour injection s'est révélé non irritant après administration intraveineuse et intra-artérielle chez les lapins et administration paraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée chez les chiens. De même, son application dermatologique et oculaire chez les lapins n'a produit aucun effet irritant.

De récentes études menées sur des rats en santé à qui on a injecté des agents ACBG linéaires ou macrocycliques à répétition ont démontré que les agents linéaires étaient associés à une hyperintensité à pondération T₁ progressive et persistante lors des IRM des noyaux gris centraux du cervelet. Aucune amélioration du signal au niveau du pallidum n'a pu être observée chez les animaux. Aucune modification de l'intensité du signal dans les noyaux gris centraux du cervelet ni dans le pallidum n'a été observée pour les agents ACBG macrocycliques.

Les résultats quantitatifs obtenus par spectrométrie de masse démontrent que les concentrations totales de gadolinium sont considérablement supérieures avec les ACBG linéaires par rapport aux ACBG macrocycliques. Ces études n'ont par ailleurs décelé aucun changement de comportement anormal pouvant laisser croire à une neurotoxicité.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

OMNISCAN™

Gadodiamide pour injection USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **OMNISCAN**. 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 **OMNISCAN**.

Mises en garde et précautions importantes

Ne pas utiliser par voie intrathécale

S'ils sont injectés dans le canal rachidien (par injection intrathécale), les agents de contraste à base de gadolinium comme OMNISCAN peuvent provoquer des effets secondaires potentiellement mortels comme :

- Coma (perte de conscience prolongée)
- Encéphalopathie (modification du fonctionnement du cerveau)
- Crises d'épilepsie (perte temporaire de conscience et de contrôle musculaire)
- Décès

OMNISCAN est destiné à être administré par voie intraveineuse (IV) seulement.

Fibrose néphrogénique systémique

Les agents de contraste à base de gadolinium (comme OMNISCAN) augmentent le risque d'une maladie rare appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS) chez les patients atteints de :

- maladie rénale grave ou problèmes rénales
- reins en développement, comme chez les nouveaux-nés et les nourrissons

Ces patients NE doivent PAS utiliser OMNISCAN, sauf si le professionnel de la santé pense que les avantages possibles surpassent les risques potentiels.

Après avoir reçu OMNISCAN, votre professionnel de la santé surveillera votre santé s'il considère que vous présentez un risque de développement de FNS.

Pour quoi OMNISCAN est-il utilisé?

OMNISCAN est un produit de contraste utilisé dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du système nerveux central et d'autres parties du corps.

OMNISCAN peut aussi être utilisé dans l'angiographie par résonance magnétique (ARM) pour voir les vaisseaux sanguins anormaux.

Comment OMNISCAN agit-il?

OMNISCAN rend les tissus du corps plus brillants dans les procédures IRM et ARM afin que le professionnel de la santé peut voir des tissus anormales.

Quels sont les ingrédients dans OMNISCAN?

Ingrédients médicinaux : Gadodiamide

Ingrédients non médicinaux : Caldiamide sodique, acide chlorhydrique, hydroxide de sodium, eau pour préparations injectables

OMNISCAN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection intraveineuse, 287 mg / mL (0,5 mmol / mL).

Ne prenez pas OMNISCAN si :

- vous avez une maladie rénale grave ou des problèmes rénaux
- pour les nouveau-nés et les nourrissons avec les reins en développement
- vous êtes allergique au gadodiamide ou tout autre ingrédient de l'OMNISCAN ou à un composant du contenant (voir **Quels sont les ingrédients dans OMNISCAN?**)
- OMNISCAN NE doit PAS être injecté directement dans le cerveau ou la colonne vertébrale

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre OMNISCAN, 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 si vous prévoyez une grossesse.
 - OMNISCAN vous sera prescrit durant votre grossesse uniquement si votre professionnel de la santé estime que cela est absolument nécessaire.
 - Aucun élément ne permet d'affirmer qu'OMNISCAN pourrait nuire à la santé de votre fœtus.
- allaitez ou prévoyez allaiter
- souffrez de drépanocytose
- souffrez d'insuffisance rénale ou de problèmes rénaux
- souffrez de diabète
- avez une hypertension artérielle
- avez des crises d'épilepsie
- êtes allergique ou avez eu une réaction allergique aux autres produits de contraste comme l'OMNISCAN.

Autres mises en garde à connaître :

- **Fibrose néphrogénique systémique**
 - Après l'utilisation d'un agent de contraste à base de gadolinium (ACBG) comme OMNISCAN, vous pouvez développer une maladie rare appelée fibrose néphrogénique systémique (FNS). Il a été observé uniquement jusqu'à présent chez des patients atteints de maladies rénales graves.
 - La FNS est un état rare qui présente avec la peau qui devient épaisse, grossière et dure, ce qui rend parfois plus difficile de plier les articulations.
 - La FNS peut se propager à d'autres organes et même provoquer la mort.
 - Les patients atteints de maladie rénale grave NE doivent PAS utiliser OMNISCAN, sauf si votre professionnel de la santé pense que les avantages possibles surpassent les risques potentiels.
 - Consultez votre professionnel de la santé et consultez immédiatement l'attention médicale si vous ressentez des symptômes suivants après la procédure IRM :

- Problèmes de peau :
 - gonflement, durcissement et resserrement de peau
 - taches rouges ou foncées sur peau
 - brûlure ou démangeaison de peau
- Problèmes des yeux :
 - taches jaunes dans le blanc des yeux
- Problèmes d'os et muscles
 - raideur des articulations
 - problèmes à bouger ou tendre les bras, les mains, les jambes ou les pieds
 - douleur profonde dans l'os de la hanche ou les côtes
 - faiblesse musculaire
- Après avoir reçu OMNISCAN, votre professionnel de la santé surveillera votre santé s'il considère que vous présentez un risque de développement de FNS.

Accumulation de gadolinium dans le cerveau

Les données récentes indiquent du gadolinium (p. ex., avec OMNISCAN) peut s'accumuler dans le cerveau après de multiples administrations, et

- que les effets sur le cerveau sont inconnus pour le moment;
- que votre professionnel de la santé devra :
 - considérer soigneusement la question d'administrer de multiples doses;
 - utiliser la plus faible dose possible

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.

Il n'y a aucune interaction connue avec l'OMNISCAN jusqu'à présent.

Comment prendre OMNISCAN :

- OMNISCAN vous sera remis par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

Dose habituelle :

- La dose d'OMNISCAN dépendra de votre poids. Votre professionnel de la santé utilisera votre poids pour décider la dose.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de OMNISCAN, 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 OMNISCAN?

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

- nausée
- céphalées
- vertiges
- douleur au point d'injection

- sentir mal (malaise)
- sentir fatiguer (fatigue)
- sentir somnolent (sommolence)
- bouffées de chaleur
- sécheresse de la bouche
- bruit de sonnerie dans l'oreille (acouphène)
- diarrhée
- nez qui coule (rhinite)
- peau qui gratte (prurit)
- rash
- anxiété
- odorat anormal temporaire (parosmie temporaire)

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
TRÈS RARE		
Réactions allergiques graves (anaphylactoïdes) parfois fatales : rash, problèmes cardiaques, gonflements de la bouche et de la gorge, respiration difficile		X
Problèmes cardiaques : tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide), arythmies (rythme cardiaque anormaux), douleur thoracique		X
Problème système nerveux : paresthésie (sensation brûlant ou picotant dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds), tremblement (tremblement ou mouvements tremblant dans certaines parties du corps), convulsion	X	
Problème du rein : insuffisance rénale		X
Problèmes respiratoire: toux, éternuements, irritation de la gorge, bronchospasme (resserrement des voies respiratoires), détresse respiratoire, dyspnée		X

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas
Problèmes de la peau et les membres : Hypersensibilité (réaction allergique), gonflements de la peau, gonflement du visage, plaque cutanée, prurit		X
Fibrose Néphrogénique systémique (FNS): gonflement, durcissement et resserrement de la peau, taches rouges ou foncées sur la peau, taches jaunes dans le blanc des yeux, raideur des articulations, difficulté à bouger les membres, douleur dans l'os de la hanche ou les côtes, faiblesse musculaire		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/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.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 :

OMNISCAN peut être stocké par votre professionnel de la santé entre 15 et 30°C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de OMNISCAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante->

[canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html](https://canada.services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-387-7146.

Le présent dépliant a été rédigé par GE Healthcare Canada Inc.

Dernière révision 23 octobre 2025