

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MAGNEVIST[®]

Injection de gadopentétate de diméglumine

Norme de Bayer

469 mg/mL (0,5 mmol/mL)

Pour administration intraveineuse

Classe thérapeutique

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

Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto (Ontario)
M9W 1G6
Canada
<http://www.bayer.ca>

Date de révision :
23 octobre 2009

Numéro de contrôle de la présentation : 128279

© 2009, Bayer Inc.

Bayer et la croix Bayer sont des marques déposées de Bayer AG utilisées sous licence par Bayer Inc.
MAGNEVIST[®] est une marque déposée utilisée sous licence par Bayer Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MAGNEVIST®

Injection de gadopentétate de diméglumine

Norme de Bayer

469 mg/mL (0,5 mmol/mL)

Pour administration intraveineuse

Classe thérapeutique

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) est un produit de contraste utilisé à titre diagnostique en imagerie par résonance magnétique (IRM). Le gadolinium est un élément appartenant à la classe des terres rares. Son ion (Gd^{+++}) possède sept électrons célibataires et est, par conséquent, doué de propriétés paramagnétiques. Le Gd^{+++} exerce un effet puissant sur le temps de relaxation longitudinale (T_1) des protons des atomes d'hydrogène, ce qui se traduit par une augmentation du contraste dans les images par RM. La chélation du Gd^{+++} par l'acide diéthylènetriamine pentaacétique (DTPA) permet d'obtenir un complexe stable fortement paramagnétique et bien toléré (gadopentétate de diméglumine).

L'ion gadolinium libre ne peut être utilisé cliniquement en raison de sa toxicité importante; toutefois, le métal chélaté est métaboliquement inerte. La composante organique du chélate n'est pas métabolisée de façon mesurable et le métal ne se dissocie pas. Après injection par voie intraveineuse de gadopentétate de diméglumine, l'ion méglumine se

dissocie complètement du gadopentétate. Le chélate hydrophile est distribué seulement dans le liquide extracellulaire et ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique intacte. Le gadopentétate est excrété sous forme inchangée dans les urines. Il est rapidement éliminé par les reins, sa clairance étant identique à celle de l'inuline (aucune réabsorption tubulaire).

Le profil pharmacocinétique du gadopentétate de diméglumine administré par voie intraveineuse chez des sujets sains obéit à un modèle ouvert bicompartimental; la demi-vie de distribution moyenne est d'environ 0,2 heure et la demi-vie d'élimination moyenne, d'environ 1,6 heure. Après injection de 0,1 mmol/kg, environ 80 % de la dose est excrétée dans les urines en moins de 6 heures, et 93 %, en moins de 24 heures. L'excrétion fécale est inférieure à 0,1 % sur une période de 5 jours. Aucune biotransformation, dissociation ou décomposition du gadopentétate n'est décelée.

Administré selon la posologie recommandée, MAGNEVIST n'a aucun effet pharmacodynamique à l'exception d'une légère élévation de l'osmolalité plasmatique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine), injectable par voie intraveineuse, est indiqué pour rehausser le contraste dans les examens d'IRM du crâne et du rachis chez l'adulte et l'enfant, et ainsi améliorer la détection des lésions liées à une vascularisation anormale ou susceptibles d'altérer la barrière hémato-encéphalique.

MAGNEVIST est également indiqué pour les examens d'IRM chez l'adulte pour rehausser le contraste et faciliter la visualisation des lésions dont la vascularisation est anormale dans la tête (examen extra-crânien) et le cou.

CONTRE-INDICATIONS

MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) ne doit pas être administré aux patients dont l'hypersensibilité au produit est connue ou soupçonnée.

MISES EN GARDE

Sérieuses mises en garde et précautions

FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE

Les produits de contraste à base de gadolinium (PCBG) accroissent le risque de fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients atteints :

- d'insuffisance rénale grave aiguë ou chronique (filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou
- d'insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit la gravité, causée par le syndrome hépato-rénal ou pendant la période périopératoire d'une transplantation hépatique.

Chez ces patients, il faut éviter d'utiliser des PCBG, à moins que l'information diagnostique soit essentielle et ne puisse être obtenue par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sans produit de contraste. La FSN peut entraîner une fibrose systémique mortelle ou débilante touchant la peau, les muscles et les organes internes. Il faut procéder au dépistage du dysfonctionnement rénal chez tous les patients en se fondant sur l'anamnèse et/ou sur des épreuves de laboratoire. Quand on administre un PCBG, il ne faut pas dépasser la dose recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) ni en administrer de nouveau avant que l'organisme ait eu le temps de l'éliminer. (Voir aussi **MISES EN GARDE : Généralités; MISES EN GARDE : Insuffisance rénale; PRÉCAUTIONS : Peau; et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation.**)

Généralités

Les examens d'IRM avec MAGNEVIST doivent être réalisés par un médecin ayant reçu la formation nécessaire et possédant une connaissance approfondie de la marche à suivre.

Fibrose systémique néphrogénique (FSN)

Les produits de contraste à base de gadolinium (PCBG) accroissent le risque de fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave aiguë ou chronique (filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou d'insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit la gravité, causée par le syndrome hépato-rénal ou pendant la période périopératoire d'une transplantation hépatique. Chez ces patients, il faut éviter

d'utiliser des PCBG, à moins que l'information diagnostique soit essentielle et ne puisse être obtenue par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sans produit de contraste. Chez les patients en hémodialyse, les professionnels de la santé peuvent envisager procéder rapidement à l'hémodialyse après l'administration d'un PCBG afin d'accélérer l'élimination du produit de contraste. On ignore toutefois si l'hémodialyse prévient la FSN.

Les facteurs qui pourraient accroître le risque de FSN comprennent l'administration de plusieurs doses d'un PCBG ou de doses supérieures aux doses recommandées, ainsi que le degré d'altération de la fonction rénale au moment de l'exposition.

La FSN est considérée comme un effet possible de tous les PCBG.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de FSN ont été signalés après l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'un PCBG, mais le produit de contraste n'était pas toujours précisé. Dans les cas où il l'était, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan[®]), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST[®]) et du gadoversétamide (OptiMARK[®]). Une FSN est aussi survenue après l'administration séquentielle de gadodiamide et de gadobénate de diméglumine (MultiHance[®]) ou de gadotéridol (ProHance[®]). Le nombre de cas signalés dans le cadre de la pharmacovigilance peut changer avec le temps et peut ne pas refléter la proportion véritable des cas associés à un PCBG donné.

L'importance du risque de FSN après l'exposition à un PCBG donné est inconnue et pourrait varier d'un produit de contraste à l'autre. Les comptes rendus sont peu nombreux et portent surtout sur le risque de FSN associé au gadodiamide. Au cours d'une étude rétrospective ayant porté sur 370 patients présentant une insuffisance rénale grave qui avaient reçu le gadodiamide, le risque de FSN a été d'environ 4 % (1). Comme on ne connaît pas l'importance du risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ou dont la fonction rénale est normale, si risque

il y a, il est préférable de faire preuve de prudence et d'administrer la plus faible dose possible du PCBG.

Il faut procéder au dépistage du dysfonctionnement rénal chez tous les patients en se fondant sur l'anamnèse et/ou sur des épreuves de laboratoire. Quand on administre un PCBG, il ne faut pas dépasser la dose recommandée ni en administrer de nouveau avant que l'organisme ait eu le temps de l'éliminer. (Voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Une biopsie cutanée doit être effectuée pour éliminer le diagnostic de troubles cutanés ayant un tableau clinique semblable (p. ex., le scléromyxœdème). (Voir **MISES EN GARDE : Sérieuses mises en garde et précautions; MISES EN GARDE : Insuffisance rénale; PRÉCAUTIONS : Peau; et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**.)

Réactions d'hypersensibilité

La décision d'administrer MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) doit être prise après une évaluation minutieuse des risques et des avantages chez les patients prédisposés aux allergies ou à l'asthme bronchique ou ayant des antécédents de réactions à un produit de contraste (2-4), l'expérience ayant montré que les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez ces patients.

Il est possible que les patients qui ont des réactions d'hypersensibilité aux bêta-bloquants résistent aux effets du traitement aux agonistes bêta.

Les réactions d'hypersensibilité sévère sont plus susceptibles d'avoir une issue grave, voire fatale, chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

Comme d'autres produits de contraste, MAGNEVIST peut être associé à des réactions anaphylactiques, des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ou d'autres réactions

idiosyncrasiques légères, modérées ou graves caractérisées par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées, dont le choc anaphylactique (3). Ces réactions surviennent souvent dans les trente minutes suivant l'administration. Toutefois, dans de rares cas, des réactions différées (de quelques heures à quelques jours après l'administration) peuvent survenir (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Advenant une telle réaction, cesser d'administrer MAGNEVIST et amorcer sans tarder un traitement convenable, y compris la réanimation.

Pour pouvoir intervenir sans tarder en cas de réactions anaphylactoïdes, il importe de bien connaître les mesures d'urgence et d'avoir sous la main les médicaments et les appareils nécessaires (p. ex., sonde endotrachéale et respirateur).

Durant l'injection de MAGNEVIST, comme de tout autre produit de contraste diagnostique, et pendant plusieurs heures après, il est important de surveiller de près les patients qui ont des antécédents de réactions aux médicaments, d'allergie ou d'hypersensibilité (5, 6).

Réactions au point d'injection

Une nécrose de la peau et des tissus mous, une thrombose, une fasciite et un syndrome compartimental exigeant une intervention chirurgicale (p. ex., décompression ou amputation) sont survenus dans de très rares cas au point d'injection du produit de contraste ou dans le membre où l'injection avait été pratiquée. Les facteurs qui pourraient contribuer à ces réactions sont le volume total et la vitesse de l'injection de MAGNEVIST, l'extravasation du produit de contraste et la sensibilité du patient. Une phlébite et une thrombophlébite peuvent être observées, en général dans les 24 heures suivant l'injection de MAGNEVIST, et céderont à un traitement de soutien. Avant d'administrer MAGNEVIST, il faut confirmer que la ligne intraveineuse est perméable et intacte. On recommande d'évaluer le membre où l'injection est pratiquée pour déceler les réactions au point d'injection.

Drépanocytes

Des études *in vitro* ont montré que les drépanocytes désoxygénés s'alignent perpendiculairement à un champ magnétique, ce qui peut se traduire *in vivo* par des occlusions vasculaires. Il se pourrait que l'augmentation du moment magnétique par le gadopentétate de diméglumine accentue l'alignement des drépanocytes. MAGNEVIST n'a pas été étudié chez les patients présentant une drépanocytose (anémie à hématies falciformes) ou d'autres hémoglobinopathies.

Insuffisance rénale

Chez des patients présentant une insuffisance rénale, une insuffisance rénale aiguë exigeant une dialyse ou une détérioration de la fonction rénale a été observée, dans la plupart des cas dans les 48 heures suivant l'injection de MAGNEVIST. Ces manifestations sont d'autant plus susceptibles de survenir que la dose du produit de contraste est élevée. On ne doit administrer MAGNEVIST aux patients présentant une insuffisance rénale qu'après avoir bien évalué les risques et les avantages et envisagé les autres méthodes d'imagerie possibles. En présence d'insuffisance rénale, administrer la plus faible dose possible et évaluer la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

- L'exposition aux PCBG accroît le risque de FSN chez les patients atteints :
 - d'insuffisance rénale grave aiguë ou chronique (filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m²) ou
 - d'insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit la gravité, causée par le syndrome hépato-rénal ou pendant la période périopératoire d'une transplantation hépatique.
- Il faut procéder au dépistage du dysfonctionnement rénal chez tous les patients en se fondant sur l'anamnèse et/ou sur des épreuves de laboratoire.
- Comme on ne connaît pas l'importance du risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ou dont la fonction rénale est normale, si risque il y a, il est préférable de faire preuve de prudence et d'administrer la plus faible dose possible du PCBG.

(Voir **MISES EN GARDE : Sérieuses mises en garde et précautions; PRÉCAUTIONS : Peau;** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation.**)

Aucune étude n'a été menée chez les enfants atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave, ou d'hypertension artérielle cliniquement instable ou non contrôlée, ni chez les nouveau-nés prématurés.

PRÉCAUTIONS

Généralités

MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) doit être administré uniquement en injection intraveineuse. En cas d'administration extravasculaire ou de diffusion dans l'espace interstitiel, MAGNEVIST provoque de la douleur et une irritation des tissus.

Les patients qui reçoivent MAGNEVIST en bolus peuvent percevoir brièvement une saveur sucrée.

Comme tout produit de contraste paramagnétique, MAGNEVIST pourrait nuire à la visualisation des lésions observées au moyen de l'IRM sans produit de contraste. Il faut par conséquent interpréter avec prudence les résultats de l'IRM effectuée avec MAGNEVIST en l'absence de cliché IRM correspondant obtenu sans produit de contraste.

Affections hémolytiques

Le gadopentétate de diméglumine modifie la morphologie des érythrocytes, ce qui résulte en une légère hémolyse extravasculaire (splénique) passagère et en une augmentation des taux de fer sérique et de bilirubine totale. Bien que cet effet ne se soit pas révélé cliniquement important au cours des études, la prudence est de rigueur chez les patients atteints d'une affection hépatique ou d'une maladie hémolytique.

Convulsions

Bien qu'aucune preuve n'indique que MAGNEVIST soit la cause directe de convulsions, la possibilité qu'il abaisse le seuil convulsif chez les patients prédisposés aux convulsions ne peut être exclue. Le risque d'activité convulsive pourrait être plus élevé chez les patients atteints de troubles convulsifs ou de lésions intracrâniennes, comme cela a été signalé dans de rares cas en association avec MAGNEVIST. Des mesures de précaution doivent être prises à l'endroit de ces patients; notamment, il faut exercer une surveillance étroite et se tenir prêt à injecter des anticonvulsivants au besoin (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Peau

La fibrose systémique néphrogénique (FSN) a été signalée pour la première fois en 1997 et, à ce jour, n'a été observée que chez des patients présentant une néphropathie. La FSN est un trouble systémique dont les effets les plus manifestes sont sur la peau. Les lésions cutanées qui y sont associées sont causées par une fibrose excessive et leur répartition sur les membres et le tronc est en général symétrique. On observe un épaississement de la peau qui peut entraver la flexion et l'extension des articulations et entraîner des contractures graves. Outre le derme, la fibrose associée à la FSN peut toucher les tissus sous-cutanés, les muscles striés, le diaphragme, la plèvre, le péricarde et le myocarde. La FSN peut être mortelle. (Voir **MISES EN GARDE : Sérieuses mises en garde et précautions; MISES EN GARDE : Généralités; MISES EN GARDE : Insuffisance rénale; et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation.**

Enfants

Chez les enfants, et en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons, il faut faire preuve de prudence et administrer la plus faible dose efficace (0,1 mmol/kg de poids corporel), car la pharmacocinétique de MAGNEVIST n'a pas été étudiée chez les nouveau-nés et les nourrissons dont la fonction rénale est immature (voir **MISES EN GARDE : Insuffisance rénale**).

Grossesse

L'innocuité de MAGNEVIST pendant la grossesse n'a pas été établie. MAGNEVIST ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages éventuels pour la mère justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Allaitement

MAGNEVIST peut être excrété dans le lait maternel. Par conséquent, la mère devrait cesser d'allaiter pendant 24 heures après l'administration de MAGNEVIST et ne pas utiliser le lait extrait pendant cette période.

Personnes âgées

Aucune précaution particulière n'est requise chez les patients âgés (voir **MISES EN GARDE : Sérieuses mises en garde et précautions**).

Interférence avec les tests diagnostiques

Le résultat du dosage du fer sérique à l'aide de méthodes de mesure de la formation de complexes (p. ex., la bathophénantroline) dans les 24 heures de l'examen avec MAGNEVIST peut indiquer de façon erronée des valeurs faibles en raison du DTPA à l'état libre contenu dans MAGNEVIST.

Renseignements à donner aux patients

Il faut dire aux personnes qui doivent recevoir MAGNEVIST d'aviser leur médecin si elles sont enceintes, si elles allaitent ou si elles ont des antécédents d'insuffisance rénale, d'asthme ou de troubles respiratoires allergiques.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités

La plupart des effets indésirables de MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) surviennent rapidement après l'injection. La possibilité d'une réaction tardive ne peut cependant pas être exclue. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés après l'administration de MAGNEVIST sont :

Céphalées	8,7 %*
dans certains cas intenses	1,3 %
Inconfort au point d'injection	6,7 %
Nausées	3,2 %
Douleur localisée en d'autres parties	
du corps (dos, oreilles, yeux, dents)	2,8 %
Réactions d'hypersensibilité de la peau	
et des muqueuses	2,1 %
Étourdissements	1,5 %
Vomissements	1,2 %
Paresthésie	1,2 %

* 42,3 % des céphalées n'étaient pas considérées comme liées à l'administration de MAGNEVIST.

Dans le cadre d'études cliniques, des effets indésirables se sont manifestés chez 11 enfants sur 319 (3,4 %) qui avaient reçu MAGNEVIST (céphalées, vasodilatation, étourdissements, diarrhée, douleur à l'oreille, tachycardie, fièvre, œdème, convulsions, vomissements, nausées et urticaire). Ce profil d'effets indésirables est compatible avec celui qui a été observé chez l'adulte.

MAGNEVIST provoque une irritation tissulaire et de la douleur en cas d'administration extravasculaire.

La tension artérielle peut augmenter ou diminuer de façon passagère après l'administration de MAGNEVIST. Ces variations sont généralement sans conséquence, bien que 3 cas d'hypotension cliniquement importante soient survenus de 2 à 6 heures après l'administration de MAGNEVIST. Aucun lien n'a pu être établi entre cet effet et le produit de contraste injecté, mais la prudence est conseillée aux patients qui doivent conduire un véhicule moteur ou manœuvrer des machines.

Les effets indésirables associés à MAGNEVIST sont généralement de gravité faible à modérée et de nature transitoire. Cependant des réactions sérieuses, graves et pouvant menacer le pronostic vital, ainsi que la mort ont été signalées. De très rares cas de réactions anaphylactiques ont été signalés après la commercialisation. Par ailleurs, quatre patients qui avaient des antécédents d'épilepsie ont manifesté des crises convulsives.

Des nausées, des vomissements, des céphalées, des étourdissements, une sensation de douleur, une sensation générale de chaleur et une sensation de chaleur ou de froid au point d'injection sont les effets indésirables le plus souvent observés.

Modifications des constantes biologiques

De légères élévations réversibles des taux de fer sérique, de transaminases et de bilirubine totale par rapport aux valeurs de base ont été observées au cours des essais cliniques. Aucun lien n'a été établi entre l'emploi de MAGNEVIST et d'autres perturbations des constantes biologiques (élévations transitoires des taux des enzymes hépatiques). MAGNEVIST ne modifie pas les résultats du dosage du calcium par colorimétrie dans le sérum et le plasma.

Profil des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables suivantes, énumérées par système ou appareil, ont été signalées après l'administration de MAGNEVIST.

Appareil cardiovasculaire : hypotension, vasodilatation, pâleur, phlébite, thrombophlébite, modifications non spécifiques de l'ECG, douleur rétrosternale, angine de poitrine

Système nerveux central : céphalées, étourdissements, agitation, paresthésie, acouphènes, anomalies du champ visuel, convulsions, hyperesthésie, sensation de cuisson

Appareil digestif : nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales, gastralgies, soif, salivation accrue, altération du goût, douleur des tissus mous buccaux, paresthésie

Appareil respiratoire : sécheresse de la bouche, irritation/sensation de constriction du pharynx, douleur pharyngo-laryngienne/gêne pharyngienne, rhinorrhée, respiration sifflante, éternuements, laryngisme, toux, dyspnée/apnée

Membranes cutanéomuqueuses : rash, transpiration, urticaire, prurit

Autres : réactions au point d'injection (sensation de froid, de cuisson ou de chaleur, douleur, œdème, paresthésie, enflure, irritation, hémorragie, érythème), odontalgie, douleur dans les membres, faiblesse généralisée, fièvre, œdème localisé, asthénie, réactions anaphylactoïdes (caractérisées par des symptômes cardiovasculaires, respiratoires et cutanés), conjonctivite

Constantes biologiques : élévation transitoire des taux de fer sérique et de bilirubine

Les réactions indésirables suivantes ont également été signalées. Un rapport causal n'a toutefois pas été établi ni réfuté.

Appareil cardiovasculaire : hypertension, tachycardie, syncope, décès lié à un infarctus du myocarde ou à d'autres causes indéterminées, perturbation transitoire cliniquement

pertinente de la fréquence cardiaque, perturbation du rythme ou de la fonction cardiaque et arrêt cardiaque, réactions du système circulatoire accompagnées de vasodilatation périphérique, dyspnée, confusion, cyanose pouvant mener à l'inconscience

Systeme nerveux central : dipopie, migraine, anxiété, somnolence, nystagmus, stupeur, confusion; troubles de la vision, de l'odorat, de l'ouïe ou de la parole; tremblement, coma

Appareil digestif : constipation, diarrhée, anorexie

Membranes cutané-muqueuses : rhinite, œdème laryngé/pharyngé, œdème de Quincke, rougeur de la peau avec la vasodilatation, œdème du visage, érythème, nécrolyse épidermique

Appareil respiratoire : perturbation transitoire de la fréquence respiratoire, détresse respiratoire, arrêt respiratoire, œdème pulmonaire

Rein et voies urinaires : incontinence urinaire, miction impérieuse chez les patients ayant une insuffisance rénale pré-existante, augmentation de la créatinine sérique et insuffisance rénale aiguë

Voies hépato-biliaires : modifications transitoires des taux d'enzymes hépatiques

Autres : douleur localisée (dos, oreilles, yeux), larmoiement, douleur articulaire, douleur thoracique, réactions vaso-vagales, modifications de la température corporelle, extravasation, chaleur légère, inflammation et nécrose tissulaire

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été signalés après l'administration d'une dose unique et de doses multiples d'un PCBG, mais le produit de contraste n'était pas toujours précisé. Dans les cas où il

l'était, le plus souvent mentionné était le gadodiamide (Omniscan[®]), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST[®]) et du gadoversétamide (OptiMARK[®]). Une FSN est aussi survenue après l'administration séquentielle de gadodiamide et de gadobénate de diméglumine (MultiHance[®]) ou de gadotéridol (ProHance[®]). Des cas de FSN ont été signalés avec MAGNEVIST. Le nombre de cas signalés dans le cadre de la pharmacovigilance peut changer avec le temps et peut ne pas refléter la proportion véritable des cas associés à un PCBG donné. L'importance du risque de FSN après l'exposition à un PCBG donné est inconnue et pourrait varier d'un produit de contraste à l'autre. Les comptes rendus sont peu nombreux et portent surtout sur le risque de FSN associé au gadodiamide. Au cours d'une étude rétrospective ayant porté sur 370 patients présentant une insuffisance rénale grave qui avaient reçu le gadodiamide, le risque de FSN a été d'environ 4 % (1). Comme on ne connaît pas l'importance du risque de FSN chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ou dont la fonction rénale est normale, si risque il y a, il est préférable de faire preuve de prudence et d'administrer la plus faible dose possible du PCBG. (Voir aussi **MISES EN GARDE : Sérieuses mises en garde et précautions; MISES EN GARDE : Insuffisance rénale; PRÉCAUTIONS : Généralités; et PRÉCAUTIONS : Peau.**)

Chez des insuffisants rénaux dialysés qui avaient reçu MAGNEVIST, des réactions différées et passagères évoquant une inflammation, telles que fièvre, frissons et augmentation du taux de protéine C réactive, ont souvent été observées. Chez ces patients, l'examen d'IRM avait été effectué la veille de l'hémodialyse (7-9).

Autres réactions indésirables au médicament signalées (de façon spontanée) après l'homologation :

choc, bronchospasme, laryngospasme, choc anaphylactoïde, nécrose au point d'injection, thrombophlébite au point d'injection, phlébite au point d'injection, inflammation au point d'injection.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour savoir quoi faire quand on croit qu'un patient a pris une dose excessive, communiquer avec le centre antipoisons de la région.

Si une dose excessive est administrée par inadvertance ou en cas d'insuffisance rénale grave, MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) peut être éliminé par hémodialyse extracorporelle. La fonction rénale doit être surveillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

L'examen avec MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) ne requiert aucune préparation particulière du patient. Cependant, des mesures de précaution doivent être prises dans le cas de sujets prédisposés aux convulsions; il faut notamment exercer une surveillance étroite et se tenir prêt à injecter des anticonvulsivants au besoin (voir **PRÉCAUTIONS**). Les règles habituelles de sécurité en IRM doivent être observées (p. ex., exclusion des sujets porteurs d'agrafes vasculaires ferromagnétiques).

La sédation peut être nécessaire chez les jeunes enfants, les nourrissons et les nouveau-nés avant un examen d'IRM, afin d'éviter que les images ne soient faussées par les mouvements du patient.

Chez les insuffisants rénaux, administrer la plus faible dose possible et évaluer la fonction rénale. On ne doit administrer MAGNEVIST à ces patients qu'après avoir bien évalué les risques et les avantages et envisagé les autres méthodes d'imagerie possibles (voir **MISES EN GARDE**).

Les directives suivantes concernant la posologie s'appliquent aux adultes et aux enfants (y compris les nourrissons et les nouveau-nés) :

Dose recommandée : 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg)

Voie d'administration : intraveineuse (dans une grosse veine, si possible)

Vitesse d'injection : 10 mL/min ou 10 mL/15 s en bolus

Dose unique maximale par injection : 0,2 mL/kg de poids corporel, sans dépasser 20 mL

Pour assurer l'injection complète du produit de contraste, il est recommandé de faire suivre l'injection de 5 mL de sérum physiologique.

Si la présence d'une lésion intracrânienne ou intrarachidienne est toujours soupçonnée malgré des clichés IRM normaux, la puissance diagnostique de l'examen peut être améliorée par l'administration d'une injection additionnelle de MAGNEVIST. Le cas échéant, une dose additionnelle équivalant à la dose initiale totale doit être injectée dans un délai de 30 minutes et l'examen d'IRM doit être répété.

MAGNEVIST ne doit être aspiré dans la seringue qu'au moment de son utilisation. Le bouchon de caoutchouc ne doit être perforé qu'une seule fois. Toute portion inutilisée doit être jetée après l'examen.

Comme aucune étude de compatibilité n'a été menée, MAGNEVIST ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicaux.

Les images pondérées en T₁ conviennent particulièrement aux examens avec produit de contraste.

MAGNEVIST s'est révélé efficace à des intensités de champ magnétique très variables (0,14 à 1,5 tesla).

Remarque importante

L'examen d'IRM doit être réalisé en moins d'**une heure**. Le contraste optimal est généralement observé en moins de 27 minutes après l'injection de MAGNEVIST dans les examens du crâne, et pendant la phase suivant immédiatement l'injection (10 à 30 minutes) dans les examens du rachis.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, un contraste optimal du SNC a été observé pendant plusieurs heures après l'administration de MAGNEVIST. (Voir **PRÉCAUTIONS : Enfants.**)

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Fibrose systémique néphrogénique

Des cas d'une maladie rare appelée fibrose systémique néphrogénique (FSN) ont été signalés chez des patients qui avaient reçu un produit de contraste à base de gadolinium (PCBG).

La FSN est un trouble rare qui n'a à ce jour été observé que chez des patients souffrant d'une maladie rénale grave. À l'heure actuelle, rien ne donne à penser que d'autres groupes de patients y soient exposés. En présence de FSN, la peau devient épaisse, rude et dure, ce qui peut nuire à la flexion des articulations. La FSN peut se propager à d'autres organes, voire être mortelle.

MAGNEVIST ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une maladie rénale grave, à moins que, de l'avis d'un professionnel de la santé, ses bienfaits possibles l'emportent sur les risques qui y sont associés. Si un des symptômes ci-dessous survient après un examen en imagerie par résonance magnétique, le patient doit consulter un médecin dès que possible.

- Peau enflée, durcie et tendue
- Taches rougeâtres ou sombres sur la peau
- Sensation de cuisson ou démangeaisons

- Taches jaunes dans le blanc des yeux
- Raideurs des articulations, difficulté à mouvoir ou à déplier les membres (bras, mains, jambes et pieds)
- Douleur profonde de la hanche ou des côtes
- Faiblesse musculaire

Après vous avoir administré MAGNEVIST, le médecin surveillera votre état de santé s'il juge que vous êtes exposé à la FSN.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

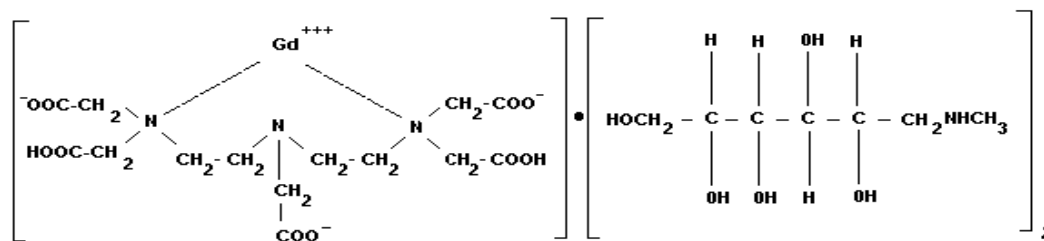
Substance médicamenteuse

Nom commercial : MAGNEVIST

Dénomination commune : gadopentétate de diméglumine (USAN)

Dénomination chimique : gadolate(2-),[N,N-bis[2-[bis(carboxyméthyl)amino]éthyl]glycinato(5-)]-, dihydrogène, combiné à 1-déoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol(1:2)

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{14}H_{20}Gd N_3O_{10} \cdot (C_7H_{17}NO_5)_2$

Masse moléculaire : 938,02

Solubilité : Très soluble dans l'eau

Osmolalité : 1960 mOsm/kg d'H₂O à 37 °C

Composition

MAGNEVIST, injectable par voie intraveineuse, se présente sous forme de solution aqueuse, stérile et limpide, incolore ou jaune clair. Un mL contient 469,01 mg de sel de diméglumine de l'acide gadopentétique (équivalent à 0,5 mmol/mL), 0,99 mg de méglumine et 0,40 mg d'acide diéthylènetriamine pentaacétique.

Stabilité et rangement

MAGNEVIST doit être conservé à une température entre 15 et 30 °C et à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION

MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) est une solution aqueuse, stérile et limpide, incolore ou jaune clair. Un mL contient 469,01 mg de sel de diméglumine de l'acide gadopentétique (équivalent à 0,5 mmol/mL), 0,99 mg de méglumine et 0,40 mg d'acide diéthylènetriamine pentaacétique.

MAGNEVIST est présenté en flacons à dose unique de 20 mL, 15 mL et 10 mL emballés individuellement.

MAGNEVIST doit être conservé à une température entre 15 et 30 °C et à l'abri de la lumière.

PHARMACOLOGIE

Études chez l'animal

Neuropharmacologie

La neuropharmacologie du gadopentétate de diméglumine a été évaluée chez le rat après une injection unique péricérébrale ou intracisternale. La détermination de la DE₅₀, basée sur les anomalies de posture, les crises épileptiques ou la mort, et de la DL₅₀ ont indiqué que le gadopentétate de diméglumine est considérablement moins toxique que le chlorure de gadolinium ou le diatrizoate de méglumine. Dans une étude similaire, la tolérance neurale au gadopentétate de diméglumine n'a pas été modifiée par l'addition de 1,0 mg ou moins de DTPA libre/mL (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison de la DE₅₀ et de la DL₅₀ de gadopentétate de diméglumine, de chlorure de gadolinium et de diatrizoate de méglumine après administration péricérébrale ou intracisternale chez des rats

Produits	Dose administrée (µmol/kg)	DE ₅₀ (µmol/kg)	Dose administrée (µmol/kg)	DL ₅₀ (µmol/kg)
Administration péricérébrale				
Gadopentétate de diméglumine	25 à 296,3	96,6	463 à 1852	1141,4
		97,1		1227,3
Gadopentétate de diméglumine et 1,0 mg de DTPA/mL	25 à 296,3	80,2	463 à 1852	1063,4
Chlorure de gadolinium	5 à 25	10,8	6 à 100	14,9
Diatrizoate de méglumine	32 à 53	35,0	32 à 53	42,8
Intracisternal Administration				
Gadopentétate de diméglumine	16,7 à 197,9	74,0	309 à 1233	654,9
		86,2		a
Gadopentétate de diméglumine et 0,15 mg de DTPA/mL	16,7 à 197,9	80,0	a	a
Gadopentétate de diméglumine et 1,0 mg de DTPA/mL	16,7 à 197,9	85,0	a	a
Chlorure de gadolinium	3,3 à 16,7	5,6	4 à 17	8,1
Diatrizoate de méglumine	4 à 21	11,2	32 à 126	54,9

a - Non évaluée dans l'étude

Effets cardiovasculaires et hémodynamiques

Les effets cardiovasculaires et hémodynamiques du gadopentétate de diméglumine ont été évalués chez des chiens sains anesthésiés ayant reçu par voie intraveineuse 0,25 ou 1,25 mmol/kg de poids corporel. À la dose la plus faible, une légère

augmentation de la résistance périphérique a été notée. Chez les chiens ayant reçu 1,25 mmol/kg, le gadopentétate de diméglumine a entraîné initialement une diminution de la résistance périphérique, de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, de même qu'une augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche, du volume systolique et du débit cardiaque. Par la suite, on a noté une augmentation de la résistance périphérique et une élévation sensible de la tension artérielle qui s'est maintenue au même niveau pendant le reste de l'expérience.

Les effets hémodynamiques du gadopentétate de diméglumine en présence d'une insuffisance cardiaque aiguë d'origine ischémique ont également été évalués chez des chiens qui avaient reçu des doses de 0,25 mmol/kg et 0,75 mmol/kg par voie intraveineuse. À la dose de 0,25 mmol/kg, on a noté, d'une part, une légère diminution de la tension artérielle diastolique et de la résistance périphérique, et, d'autre part, une faible augmentation de la vitesse de croissance de la pression intraventriculaire gauche (dp/dt), du débit cardiaque et de l'index systolique. Tous les paramètres sont revenus à la normale cinq à dix minutes après l'administration. À la dose de 0,75 mmol/kg, une réaction passagère similaire a été observée au chapitre des paramètres hémodynamiques.

Tolérance rénale

La tolérance rénale au gadopentétate de diméglumine a été étudiée chez des lapins à qui on avait administré 2 mmol/kg par voie intraveineuse. Chez les lapins ayant reçu du gadopentétate de diméglumine, on a constaté une légère modification de la protéinurie comparativement au groupe témoin qui avait reçu une solution de sorbitol; toutefois, on a observé une meilleure tolérance rénale au gadopentétate de diméglumine qu'aux autres produits de contraste utilisés en imagerie par rayons X. Aucune modification des taux sériques de créatinine ou d'azote uréique n'a été observée, lesquels ont servi d'indicateurs de la fonction rénale. En outre, aucune modification tissulaire des reins n'a été décelée après la période d'observation d'une semaine.

Propriétés physico-chimiques et biochimiques

Les propriétés pharmacologiques du gadopentétate de diméglumine ont été évaluées au moyen d'une série d'épreuves *in vitro* et *in vivo* chez le chien, le lapin et le babouin après injection intraveineuse. Ces épreuves ont démontré que le gadopentétate de diméglumine était très hydrophile et, par conséquent, qu'il ne pouvait pas se lier aux protéines ni exercer d'effet sur l'activité enzymatique. En résumé, le produit était physiologiquement inerte aux concentrations susceptibles d'être utilisées chez l'homme.

Effet sur la coagulation

L'effet *in vitro* du gadopentétate de diméglumine sur la coagulation a été évalué par une thrombo-élastographie pratiquée sur du sang citraté de chien. La thrombo-élastographie a révélé que les doses allant jusqu'à 29 mmol/L n'influaient pas sur la coagulation du sang citraté de chien comparativement à une thrombo-élastographie témoin réalisée au moyen d'une solution saline isotonique.

Efficacité

L'efficacité du gadopentétate de diméglumine a été démontrée chez le rat, le lapin et le babouin, après injection par voie intraveineuse aux fins d'IRM diagnostique. Des doses de 0,01 à 1,0 mmol/kg de poids corporel administrées par voie intraveineuse ont rehaussé le contraste entre le tissu sain et le tissu pathologique (infarctus, tumeurs et inflammations). Comme le gadopentétate de diméglumine était excrété dans les urines, il a également rehaussé le contraste au niveau rénal chez le rat, à des doses aussi faibles que 0,01 mmol/kg de poids corporel.

Pharmacocinétique

Le gadopentétate de diméglumine, administré par voie orale ou intraveineuse, ou les deux, a fait l'objet d'études chez le rat (mâles et femelles en période de gestation ou de lactation), le lapin (femelles gravides), le chien (femelles) et le babouin (mâles) visant à l'évaluer aux titres de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion.

Après administration orale, le gadopentétate de diméglumine radiomarqué n'a pas été absorbé ou ne l'a été qu'en très faible proportion par le tractus gastro-intestinal chez le rat et le chien, et a été excrété presque entièrement dans les fèces (environ 100 % chez le rat et 94 % chez le chien).

Après injection intraveineuse, le produit a été excrété principalement dans les urines (90 % chez le rat et > 96 % chez le chien). Chez le rat, en présence d'occlusion rénale bilatérale, 2 % de la dose de gadopentétate radiomarqué a été excrétée par voie biliaire en 4 heures.

Les injections intraveineuses de gadopentétate de diméglumine n'ont entraîné aucune accumulation notable dans les tissus étudiés chez le rat, le lapin, le chien ou le babouin. Toutefois, chez le rat présentant une insuffisance rénale totale, 3,5 % de la dose de gadopentétate de diméglumine radiomarqué a été sécrétée dans l'estomac et l'intestin 4 heures après l'administration par voie intraveineuse. Ces résultats semblent indiquer que le gadopentétate de diméglumine peut être sécrété dans le tractus gastro-intestinal, particulièrement en présence d'insuffisance rénale grave.

Après administration par voie intraveineuse de doses uniques de gadopentétate de diméglumine radiomarqué (0,5 mmol/kg) chez des lapines gravides, la concentration maximale de gadolinium radiomarqué chez le fœtus a été atteinte en 30 minutes. Chez la mère, les concentrations dans le plasma, le foie, le cœur et l'utérus sont demeurées stables après 15 et 30 minutes. Les concentrations dans les tissus fœtaux équivalaient, après 15 minutes, à environ 4 % des concentrations plasmatiques chez la mère, et, après 30 minutes, à environ 8 % (ce qui correspond respectivement à 0,11 % et à 0,26 % de la dose totale). À 120 minutes, les concentrations fœtales avaient diminué pour s'établir à 1/4 des valeurs maximales. Chez le fœtus, la demi-vie d'élimination était comparable à celle qui est observée dans le plasma et les tissus maternels, soit 30 à 50 minutes.

Après injections intraveineuses chez des rates gravides, le gadopentétate de diméglumine radiomarqué s'est distribué rapidement, n'a pas franchi les barrières hémato-encéphalique et placentaire et a été éliminé en moins de 24 heures.

Chez les rates ayant reçu pendant l'allaitement des injections intraveineuses de gadopentétate de diméglumine radiomarqué, moins de 0,2 % de la dose administrée est passée dans le lait maternel.

Chez le chien, rien n'indique que le gadopentétate de diméglumine radiomarqué administré par voie intraveineuse est métabolisé lors du passage dans l'organisme. Une chromatographie en phase liquide haute performance n'a détecté aucun ion gadolinium non chélaté chez les animaux.

Études chez l'homme

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) a été étudié auprès de sujets volontaires de sexe masculin dont les reins et la vessie ont été examinés en imagerie par résonance magnétique (IRM) au cours d'une étude ouverte sur l'innocuité et l'efficacité du produit menée en Europe. Une dose unique de MAGNEVIST a été injectée dans la veine cubitale chez 20 volontaires sains de sexe masculin. Quatre doses différentes, allant de 0,005 à 0,25 mmol/kg, ont été évaluées chez des groupes de cinq participants.

Pour les deux doses les plus élevées (0,1 et 0,25 mmol/kg), les données pharmacocinétiques sur les concentrations plasmatiques en fonction du temps ont révélé que le devenir du gadopentétate de diméglumine dans l'organisme obéit à un modèle bicompartimental; la demi-vie de distribution moyenne était de 0,2 heure, et la demi-vie d'élimination moyenne, de 1,6 heure. Aux doses de 0,1 et 0,25 mmol/kg, la cinétique du médicament n'était pas fonction de la dose. Le gadopentétate est éliminé uniquement par voie urinaire, l'excrétion moyenne pour les quatre doses étant de 83 %

en moins de 6 heures et de 91 % en l'espace de 24 heures après l'injection. Aucun métabolite du gadopentétate n'a été décelé dans les urines, ce qui indique que le gadopentétate, ingrédient actif du produit de contraste pour l'IRM, demeure inchangé.

Les taux d'élimination urinaire et plasmatique (111 mL/min \pm 19 et 122 mL/min \pm 14, respectivement) du gadopentétate sont essentiellement identiques. Le volume de distribution (266 mL/kg \pm 43) équivaut au volume de liquide extracellulaire, et la clairance est comparable à celle de substances soumises à la filtration glomérulaire, c'est-à-dire l'inuline et le CrEDTA. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination plasmatique (1,6 heure) est comparable à celle qui a été observée chez le chien et à celle des produits de contraste classiques généralement utilisés en urographie et en angiographie à rayons X.

Épreuves de laboratoire

Les épreuves de laboratoire révèlent une élévation du taux de fer sérique et, dans quelques cas, du taux de bilirubine sérique, nettement liée à la prise du médicament. Chez environ 15 % des patientes et 30 % des patients, une augmentation des taux de fer sérique au-delà des valeurs de base a été constatée. Les taux ont augmenté en l'espace de 2 à 4 heures suivant l'injection et se sont abaissés en moins de 24 heures après l'injection. Quarante-huit heures après l'injection, les taux étaient revenus aux valeurs de départ. Le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire et le taux d'enzymes hépatiques n'ont pas été perturbés. L'absence de modification de ces paramètres s'expliquerait par une hémolyse, probablement extravasculaire, dont l'importance est négligeable et qui n'a pas d'effet sur le taux d'hémoglobine, l'hématocrite et la numération érythrocytaire.

Bien que l'administration de MAGNEVIST ne soit pas risquée chez les patients dont l'état hématologique est normal, elle peut l'être chez les patients qui présentent une anémie hémolytique, étant donné que le gadopentétate de diméglumine semble exercer un effet sur la morphologie des érythrocytes. Environ 8 % des patients qui ont une augmentation du taux de fer sérique présentent également une élévation du taux de

bilirubine sérique, ce qui s'expliquerait par une diminution, chez ces patients, de la conjugaison de la bilirubine résultant de l'hémolyse.

Études cliniques chez l'adulte présentant des lésions du crâne et du rachis

L'efficacité de MAGNEVIST (gadopentétate de diméglumine) comme produit de contraste utilisé en IRM pour le diagnostic et l'évaluation des lésions du cerveau, du rachis et des tissus connexes a été démontrée dans six études cliniques clés et dans trois études particulières où les clichés ont été interprétés par des radiologistes indépendants.

Dans les six études cliniques, l'efficacité du produit a été évaluée auprès de 597 patients au total (571 d'entre eux ayant reçu MAGNEVIST, et 26, un placebo). Chez 196 des patients ayant reçu MAGNEVIST (55 en imagerie du crâne et 141 en imagerie du rachis), les clichés ont été réévalués par des radiologistes indépendants.

L'efficacité a été évaluée par différents moyens : mesures de l'intensité du signal, évaluation de l'efficacité globale ainsi que de la qualité des clichés (sur les plans du contraste, du détail morphologique et de l'apport diagnostique).

Rehaussement du contraste : Après injection de MAGNEVIST, on a noté une augmentation de l'intensité du signal pour tous les types de tissus évalués (tissu sain, lésions, œdème et nécrose). Des mesures comparatives de l'intensité du signal, qui indiquaient le contraste relatif entre les types de tissu, ont été faites pour les examens, avant et après injection de MAGNEVIST. MAGNEVIST a augmenté de façon importante la différence des mesures d'intensité du signal entre les lésions, l'œdème et le tissu sain comparativement à la différence qui existait entre ces tissus dans les examens prétraitement. Des augmentations similaires du contraste ont été observées dans les comparaisons lésion – œdème et lésion – nécrose.

Dans cinq des six études (imageries du crâne et du rachis), le rehaussement du contraste a été évalué d'après l'augmentation de l'intensité du signal d'une lésion par rapport aux tissus qui l'entourent. On a noté un rehaussement chez 292 patients sur 339 (86 %) après injection de MAGNEVIST. Aucun rehaussement n'a été relevé dans les examens réalisés chez les 26 patients ayant reçu un placebo.

Dans quatre des six études, d'autres lésions ont été décelées chez 113 patients sur 466 (24 %) après administration de MAGNEVIST.

Apport diagnostique : L'utilisation de MAGNEVIST a amélioré ou facilité le diagnostic chez 107 patients sur 162 (66 %) dans les examens du crâne. Dans les examens du rachis, l'établissement du diagnostic a été facilité dans 131 cas sur 169 (78 %).

Modifications du diagnostic : Dans les études sur l'imagerie du crâne et du rachis, le rehaussement de contraste obtenu à l'examen avec MAGNEVIST a amené les expérimentateurs à modifier le diagnostic chez 129 patients sur 317 (41 %). Les lésions crâniennes rehaussées par MAGNEVIST étaient compatibles avec le tableau clinique dans 95 % des cas. Les modifications du diagnostic les plus fréquentes en imagerie crânienne portaient sur les néoplasmes non spécifiques, les méningiomes, les métastases et les tumeurs des cellules gliales. En imagerie rachidienne, les changements étaient attribuables le plus souvent à une meilleure différenciation entre le tissu cicatriciel et le tissu discal anormal (études sur les lombo-dorsalgies post-opératoires) et à une meilleure délimitation des lésions rachidiennes (taille, siège et configuration modifiés) chez les patients qu'on soupçonnait d'être porteurs d'une tumeur rachidienne.

Évaluation des clichés : L'évaluation des clichés a révélé une amélioration du contraste chez les 2/3 des patients sur les images pondérées en T₁ et chez plus du 1/3 des patients sur les images pondérées en T₂. Dans les études sur l'imagerie crânienne, l'injection de MAGNEVIST a rendu le diagnostic possible chez 122 patients sur 167

(73 %) pour qui des clichés antérieurs pondérés en T_1 et en T_2 n'avaient eu aucune valeur diagnostique.

L'évaluation des clichés du crâne et du rachis faite par les radiologistes indépendants révèle une augmentation considérable du nombre de lésions détectées après l'injection de MAGNEVIST. Cette augmentation peut avoir des conséquences importantes sur le pronostic et le traitement, particulièrement chez les patients où le rehaussement de contraste amène une modification du diagnostic fondée, par exemple, sur la découverte de résultats positifs auparavant négatifs ou de résultats dénotant un cancer métastatique plutôt qu'une lésion unique. On a également constaté que l'emploi de MAGNEVIST accroît sensiblement la précision diagnostique comparativement à l'IRM sans produit de contraste ou à la tomodensitométrie (TDM).

Modalité diagnostique (séquence d'impulsions) : En imagerie crânienne, les images pondérées en T_1 ont permis un meilleur contraste chez 138 patients sur 148 (93 %). Chez les dix autres patients (7 %), la pondération en T_2 s'est avérée la modalité diagnostique optimale. En imagerie rachidienne (lombo-dorsalgies post-opératoires), les images pondérées en T_1 ont donné un meilleur contraste chez 55 patients sur 58 (95 %), alors que les images pondérées en T_2 ont donné un meilleur contraste chez les trois autres patients (5 %).

Moment du meilleur cliché : Dans les études sur l'imagerie crânienne, le moment optimal pour la prise des clichés a été déterminé sur la base de l'évaluation de l'efficacité globale et de la qualité du contraste des clichés. L'évaluation de ces deux paramètres a démontré que les meilleures images au titre de l'apport diagnostique sont obtenues peu après l'injection. Chez 108 des 148 patients qui ont passé un examen avec produit de contraste (73 %), le meilleur cliché a été obtenu moins de 27 minutes après l'injection de MAGNEVIST. Pour plus de la moitié de ces 108 patients, le meilleur cliché a été pris moins de 14 minutes après l'injection du produit de contraste. En imagerie rachidienne, ce sont également les clichés pris peu après l'injection (10 à 30 minutes) qui ont été les meilleurs.

Études cliniques chez l'enfant présentant des lésions du crâne et du rachis

L'efficacité de MAGNEVIST a été démontrée au cours de deux études cliniques pivots portant sur 142 enfants âgés de 0 à 18 ans. Chez tous les sujets, un diagnostic préliminaire d'anomalie du SNC avait été posé à la suite d'examens par des méthodes autres que l'IRM. Tous les patients ont subi un examen par IRM avant et après l'administration de 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg) de MAGNEVIST. Certains sujets ont reçu une dose additionnelle de 0,1 mmol/kg dans les 30 minutes suivant la première dose si cela s'avérait nécessaire pour poser le diagnostic.

Évaluation du contraste : Après l'injection de MAGNEVIST, le rapport contraste/bruit des images obtenues par résonance magnétique a sensiblement augmenté, augmentation d'autant plus marquée chez les patients recevant une deuxième injection de MAGNEVIST. Le rapport de l'intensité du signal dans les lésions et dans les tissus sains a significativement augmenté pour les examens de la tête et du rachis pondérés en T1 après l'injection de MAGNEVIST.

D'après les évaluations des investigateurs, le contraste entre les lésions et les tissus sains, ainsi que la démarcation des lésions par rapport aux tissus environnants, se sont améliorés après l'injection de MAGNEVIST. Dans la plupart des cas, la cote attribuée est passée de « nul » ou « faible » à « excellent ».

Utilité diagnostique : MAGNEVIST a considérablement amélioré la possibilité de poser un diagnostic définitif. Dans les cas où des lésions ont été constatées sur les clichés pondérés en T1 ou en T2 (n = 57), cette possibilité est passée de 44 % avant l'injection de MAGNEVIST à 74 % après l'injection de MAGNEVIST. La qualité diagnostique des clichés pondérés en T1 et en T2 a considérablement augmenté après l'injection de MAGNEVIST, qu'il s'agisse de clichés normaux ou de clichés révélant des lésions.

Chez 11 patients sur 70 (16 %), la morphologie des lésions était mieux caractérisée après l'injection de MAGNEVIST. Ainsi, il était possible de mieux évaluer la composante kystique, nécrotique, tumorale ou sanguine de la lésion. Un gain statistiquement

significatif de l'information utile sur le plan diagnostique a été documenté chez 22 patients sur 40 (55 %).

MAGNEVIST s'est avéré utile chez 40 patients sur 70 (57 %). Dans 14 de ces 40 cas, l'IRM final a permis de conclure à l'absence d'anomalie; dans 14 autres cas, une lésion a été constatée seulement après l'injection de MAGNEVIST; dans six autres cas, le diagnostic final n'a pu être établi qu'après l'injection de MAGNEVIST; dans trois cas, une résection tumorale complète a été confirmée par l'absence de contraste; dans deux cas, la composante solide, kystique ou nécrotique de la lésion a été caractérisée plus précisément; finalement, dans un cas, la taille de la lésion a été précisée.

Études cliniques chez l'adulte présentant des lésions de la tête et du cou

L'efficacité de MAGNEVIST comme produit de contraste utilisé en IRM a été évalué chez 87 patients présentant des lésions de la tête (extra-crâniennes) et du cou. Des jeux de clichés provenant de 78 de ces patients ont été également évalués par des radiologues (en aveugle) qui n'avaient pas participé aux études cliniques et ne connaissaient pas les antécédents des patients. L'efficacité a été mesurée grâce à des analyses comparatives de l'amélioration du contraste, de la facilitation de la visualisation et de la qualité du contraste des clichés pris après l'administration de MAGNEVIST et des clichés correspondant pris avant l'administration de MAGNEVIST.

Au cours des études cliniques, l'amélioration du contraste des lésions après l'administration de MAGNEVIST a été démontrée chez 78 patients (90 %) sur 87. Lorsqu'elle a été évaluée par des radiologues en aveugle, elle a été démontrée pour 56 (85 %) jeux de clichés sur les 66 qui ont été inclus dans les données finales.

On a démontré que la visualisation des lésions était facilitée principalement en montrant que les clichés pris après l'administration de MAGNEVIST fournissent de l'information radiologique additionnelle sur des paramètres comme le lieu, la taille et la forme de la lésion et permettent de différencier un œdème d'une nécrose. Dans les études cliniques, les clichés pris après l'administration de MAGNEVIST ont fourni de

l'information radiologique additionnelle pour 63 (72 %) patients sur 87. De plus, les radiologues qui ont travaillé en aveugle ont noté une amélioration significative ($p < 0,001$) dans la visualisation des lésions sur les clichés RM pris après l'administration de MAGNEVIST par rapport à ceux qui ont été pris avant l'administration de MAGNEVIST. Les clichés pris après l'administration de MAGNEVIST permettaient de mieux visualiser les lésions que ceux pris avant dans le cas de 40 (67 %) clichés sur les 60 sur lesquels on pouvait déterminer la configuration des lésions. On a observé de l'information radiologique additionnelle sur 48 (73 %) clichés sur les 66 pris après l'administration de MAGNEVIST examinés par des radiologues en aveugle.

Les clichés RM pris chez chaque patient avant et après l'administration de MAGNEVIST ont été évalués sur une échelle de 4 points, l'intensité relative de la lésion étant mesurée par rapport au tissu (0 = absence de contraste; 1 = équivoque; 2 = bon; 3 = excellent). Chez 63 (73 %) patients sur les 86 qui ont participé aux études cliniques, la qualité du contraste après l'administration de MAGNEVIST était plus élevée qu'avant l'administration de MAGNEVIST ($p < 0,001$). Dans l'évaluation faite en aveugle, la qualité du contraste après l'administration de MAGNEVIST était plus élevée qu'avant l'administration de MAGNEVIST chez 36 (55 %) patients sur les 66 ($p < 0,001$).

TOXICOLOGIE

Les études non cliniques classiques (pharmacologie de l'innocuité, toxicité générale, génotoxicité, pouvoir carcinogène et toxicité pour la reproduction) n'ont pas mis en évidence de risque particulier chez les animaux d'expérience.

Toxicité aiguë

Des études sur la toxicité aiguë du gadopentétate de diméglumine ont été réalisées chez la souris, le rat et le chien après administration par voie intraveineuse, et chez la souris et le rat après administration par voie orale.

Tableau 2

Espèce, sexe prédominant (nombre d'animaux par groupe)	Voie d'administration, dose (mmol/kg)	Valeurs de la DL₅₀ (mmol/kg)	Principales observations pertinentes
Souris, M (3)	orale, 0,25, 1,0, 5,0	> 5,0	Aucune
Souris, M (3)	i.v., 2,5, 5,0, 6,25, 7,5, 10,0	5,0 à 7,5	Apathie, modification de la respiration, démarche perturbée
Souris, F (3)	i.v., 6,25, 10,0, 12,5, 15,0	6,25 à 12,5	
Rats, M (3)	orale, 0,2, 0,8, 4,0	> 4,0	Aucune
Rats, M (3)	i.v., 10,0, 11,5, 13,5, 15,0	11,5 à 15,0	Prostration, apathie, respiration accélérée, démarche perturbée
Rats, F (3)	i.v., 7,5, 10,0, 12,5, 15,0	10,0 à 15,0	
Chiens, M + F (3)	i.v., 6,0	> 6,0	Rubéfaction de la peau et des muqueuses, léchage, tremblements, hématurie, démarche perturbée, haut-le-cœur, vomissements et saignement au point d'injection

Toxicité subaiguë

Tableau 3

Espèce	Voie d'administration, dose (mmol/kg)	Durée de l'administration	Principales observations pertinentes
Rats 10/sexe/dose	i.v. 1,0, 2,5, 5,0	5 doses/semaine pendant 4 semaines	1,0 mmol/kg – aucune observation. 2,5 mmol/kg et plus – apathie, augmentation de la consommation d'eau, décubitus, détresse respiratoire, vacuoles dans les cellules épithéliales des tubes contournés et dans les cellules du parenchyme hépatique, légères diminutions des paramètres hématologiques, augmentation absolue et relative du poids du foie et des reins. Toutes ces manifestations étaient liées à la dose. Également, à 5 mmol/kg – convulsions, diminution du gain de poids corporel, mort de la moitié des animaux.
Rats 5/mâles/dose	i.v. 2,5, 5,0	1 ou 5 doses/semaine pendant 4 semaines, période de récupération de 8 et 16 jours	Réversibilité en fonction du temps et de la dose de la vacuolisation rénale et hépatique. 5 mmol/kg – atrophie des cellules spermatogènes non réversible en l'espace de 15 jours.

Tableau 3

Espèce	Voie d'administration, dose (mmol/kg)	Durée de l'administration	Principales observations pertinentes
Chiens, beagle 2/sexe/dose	i.v. 0,25, 1,0, 2,5	5 doses/semaine pendant 4 semaines	0,25 mmol/kg – aucune observation. 1,0 mmol/kg et plus – rubéfaction cutanée et vacuolisation des tubes proximaux liées à la dose. 2,5 mmol/kg – augmentation du poids des reins, diminution du poids corporel, augmentation de la consommation d'eau.
Rates gravides 25/femelles/dose	i.v. 0,25, 0,75, 1,25	10 jours, 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation	0,25 à 0,75 mmol/kg – aucune observation. 1,25 mmol/kg – légère augmentation de la fréquence des malformations des côtes et léger retard de l'ossification chez les fœtus.
Lapines gravides 21-22/femelles/ dose	i.v. 0,25, 0,75, 1,25	13 jours	0,25 mmol/kg – aucune observation. 0,75 à 1,25 mmol/kg – retard du développement fœtal lié à la dose.

Études sur le pouvoir mutagène

Le pouvoir mutagène du gadopentétate de diméglumine a été évalué *in vitro* au moyen de tests sur bactéries (*S. typhimurium*, *E. coli*) et de tests sur cultures de cellules de mammifères (recherche de mutation au locus HGPRT sur cellules V 79, test de réparation non programmée d'ADN sur hépatocytes, test de transformation cellulaire sur cellules C3H 10T1/2); *in vivo*, le produit a été évalué par le test du micronucléus et le test de dominance létale.

Aucun indice n'a permis de supposer que le gadopentétate de diméglumine possède un pouvoir mutagène, que ce soit *in vitro* ou *in vivo*.

Tolérance au point d'injection

Le gadopentétate de diméglumine a été évalué quant au risque d'irritation au point d'injection chez des lapins auxquels le produit avait été administré par voies intraveineuse, paraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée. L'administration du gadopentétate de diméglumine par voie intraveineuse n'a entraîné que très peu de signes d'irritation. Toutefois, les injections paraveineuses, intramusculaires et sous-cutanées ont entraîné une irritation locale modérée.

RÉFÉRENCES

1. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(9):2359-62.
2. Niendorf HP, Alhassan A, Balzer T, Claub W, Greens v. Safety and risk of Gadolinium-DTPA extended clinical experience after more than 20 million applications. 1998(3rd rev. Ed.):17-27.
3. Weiss KL. Severe anaphylactoid reaction after i.v. Gd-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990;8(6):817-8.
4. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995;196(2):439-43.
5. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11(7):1267-75.
6. Shellock FG, Kanal E. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 1999;10(3):477-84.
7. Krahe T, Gotz R, Lackner K, Haustein J, Klemenz U, Landwehr P, et al. [Pharmacokinetics of gadolinium-DTPA in chronic renal insufficiency requiring dialysis]. *Rofo* 1992;156(6):523-6.
8. Lackner K, Krahe T, Gotz R, Haustein J. The dialysability of Gd-DTPA. In Bydder G et al. (Eds.) *Contrast media in MRI Int. Workshop in Berlin, February 1-3. 1990:321-326.*
9. Tokmak F, al. e. Gadolinium-DTPA-induced acute phase reaction in hemodialysis patients. *Congress for Nephrology 2006.*
10. Allen ED, Byrd SE, Darling CF, Tomita T, Wilczynski MA. The clinical and radiological evaluation of primary brain neoplasms in children, Part II: Radiological evaluation. *J Natl Med Assoc* 1993;85(7):546-53.
11. Brasch RC, Weinmann HJ, Wesbey GE. Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using gadolinium-DTPA complex. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142(3):625-30.
12. Bydder GM, Brown J, Niendorf HP, Young IR. Enhancement of cervical intraspinal tumors in MR imaging with intravenous gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9(5):847-51.
13. Carr DH. The use of proton relaxation enhancers in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 1985;3(1):17-25.

14. Carr DH, Brown J, Bydder GM, Weinmann HJ, Speck U, Thomas DJ, et al. Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours. *Lancet* 1984;1(8375):484-6.
15. Claussen C, Laniado M, Schorner W. Computer Tomographic and Nuclear Magnetic Resonance Diagnoses of Cerebral Tumors Using Conventional and Paramagnetic Contrast Medium. *Rontgen-B1* 1985;38:143-149.
16. Dietrich R. MR and Gadolinium Define Pediatric Brain Pathology. *Diagnostic Imaging* 1989:69-103.
17. Eldevik OP, Brunberg JA. Gadopentetate dimeglumine-enhanced MR of the brain: clinical utility and safety in patients younger than two years of age. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(6):1001-8.
18. Felix R, Schorner W, Laniado M, Niendorf HP, Claussen C, Fiegler W, et al. Brain tumors: MR imaging with gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985;156(3):681-8.
19. Goldstein EJ, Burnett KR, Hansell JR, Casaia J, Dizon J, Farrar B, et al. Gadolinium DTPA (an NMR proton imaging contrast agent): chemical structure, paramagnetic properties and pharmacokinetics. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16(2):97-104.
20. Peterman SB, Steiner RE, Bydder GM, Thomas DJ, Tobias JS, Young IR. Nuclear magnetic resonance imaging (NMR), (MRI), of brain stem tumours. *Neuroradiology* 1985;27(3):202-7.
21. Runge VM, Clanton JA, Herzer WA, Gibbs SJ, Price AC, Partain CL, et al. Intravascular contrast agents suitable for magnetic resonance imaging. *Radiology* 1984;153(1):171-6.
22. Runge VM, Clanton JA, Price AC, Wehr CJ, Herzer WA, Partain CL, et al. The use of Gd DTPA as a perfusion agent and marker of blood-brain barrier disruption. *Magn Reson Imaging* 1985;3(1):43-55.
23. Wesbey GE, Engelstad BL, Brasch RC. Paramagnetic pharmaceuticals for magnetic resonance imaging. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16(2):145-55.