

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **VASOVIST<sup>®</sup>**

Gadofosvését trisodique injectable  
244 mg/mL (0,25 mmol/mL)

Pour usage intraveineux

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

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

Date de révision :  
16 juillet 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 121901

© 2008, Bayer Inc.

<sup>®</sup> VASOVIST est une marque déposée de Bayer AG, utilisée sous licence par Bayer Inc.

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	19
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
RANGEMENT ET STABILITÉ .....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE .....	41
RÉFÉRENCES .....	45
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>46</b>

# VASOVIST®

gadofosvéset trisodique injectable

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse (i.v.)	Solution contenant 244 mg/mL (0,25 mmol/mL) de gadofosvéset trisodique pour injection i.v.	Aucun  Voir <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> pour obtenir la liste complète des ingrédients.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) est indiqué pour rehausser le contraste sur les images des vaisseaux sanguins de l'abdomen ou des membres inférieurs réalisées par angiographie par résonance magnétique (ARM) chez le patient atteint d'une maladie vasculaire présumée ou connue.

#### Personnes âgées (> 65 ans):

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques tirées de cinq essais cliniques, l'âge du patient est sans portée clinique notable sur le comportement pharmacocinétique du gadofosvéset trisodique (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières**).

#### Enfants (< 18 ans):

L'innocuité et l'efficacité de VASOVIST n'ont pas été établies chez l'enfant.

### CONTRE-INDICATIONS

VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à cet agent ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition du produit ou de son contenant. Voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour obtenir la liste complète des ingrédients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### 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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou
- d'insuffisance rénale aiguë, quelle qu'en soit la gravité, causée par le syndrome hépatorenal 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités, Peau et Appareil rénal; et RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Reactions indésirables du médicament survenus depuis la commercialisation.**)

### Généralités

Les épreuves diagnostiques comportant l'emploi d'agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM) doivent être réalisées sous la supervision d'un médecin ayant la formation et les connaissances nécessaires pour mener l'examen projeté. Il faut prévoir l'accès aux installations appropriées en cas de complication pendant l'examen ainsi qu'au matériel et aux produits nécessaires au traitement d'urgence en cas de réaction grave à l'agent de contraste même.

Il faut observer les mesures de précaution habituelles durant tout examen par IRM, p. ex., en excluant les porteurs de stimulateur cardiaque ou d'implant ferromagnétique.

Comme c'est le cas pour toute épreuve diagnostique avec injection de contraste, il est recommandé de mettre le patient en observation durant au moins 60 minutes après l'injection de VASOVIST (gadofosvését trisodique injectable), surtout en présence d'antécédents d'allergie, d'insuffisance rénale ou de réaction aux médicaments, et en présence de facteur de risque d'allongement de l'intervalle QTc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS: Appareil cardiovasculaire**).

Il n'existe aucune donnée sur l'innocuité d'emploi de VASOVIST en association avec d'autres agents de contraste à base d'iode ou de gadolinium. Par conséquent, il faut employer VASOVIST avec prudence chez le patient qui a reçu un agent de contraste iodé au cours des 72 heures précédentes ou un agent de contraste à base de gadolinium dans les 24 heures précédentes (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **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 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 de 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<sup>®</sup>), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST<sup>®</sup>) et du gadoversétamide (OPTIMARK<sup>®</sup>). Une FSN est aussi survenue après l'administration séquentielle de gadodiamide et de gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE<sup>®</sup>) ou de gadotéridol (PROHANCE<sup>®</sup>). 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 VASOVIST est associé à un risque de FSN, et même si la dose nécessaire est faible, il ne doit être utilisé chez ces patients qu'une fois les risques et les avantages soupesés avec soin. 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 ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions, Appareil rénal et Peau**; et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Reactions indésirables du médicament survenues depuis la commercialisation**).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Comme VASOVIST s'administre par injection i.v. d'un seul bolus, on n'a pas mené d'étude de longue durée sur des animaux afin d'évaluer son pouvoir cancérigène. Par ailleurs, le gadofosvését trisodique n'a montré aucun pouvoir mutagène durant les études de mutagénicité *in vitro* et *in vivo*.

### **Appareil cardiovasculaire**

Durant les études cliniques, l'intervalle QTc s'est allongé dans les groupes qui recevaient VASOVIST et le placebo (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacodynamie et ESSAIS CLINIQUES**). En l'absence d'étude portant expressément sur l'électrocardiogramme (ECG), on ne peut pas écarter la possibilité que l'usage de VASOVIST entraîne l'allongement des intervalles QT et QTc.

De nombreux médicaments qui causent un allongement des intervalles QT et QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque d'une tachyarythmie ventriculaire polymorphe rare connue sous le nom de torsade de pointes. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite. Le risque de torsade de pointes durant le traitement par un médicament allongeant les intervalles QT et QTc est plus élevé chez les femmes et les personnes âgées (d'au moins 65 ans).

En présence d'un risque de torsade de pointes plus élevé, l'emploi de VASOVIST exige des précautions particulières (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Surveillance et épreuves de laboratoire**). Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes se trouvent entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- un âge égal ou supérieur à 65 ans;
- la présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital (p. ex., syndrome de Romano et Ward, syndrome de Jervell et Lange-Nielsen, syndrome d'Anderson);
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie);
- antécédents confirmés d'arythmies (surtout arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou cardioversion récente après une fibrillation auriculaire);
- bradycardie (< 50 battements par minute);

- accident neurologique aigu (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déséquilibre électrolytique (p. ex., hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie);
- déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- affection neurovégétative;
- trouble de la fonction rénale.

Le médecin qui prescrit un médicament allongeant les intervalles QT et QTc doit informer son patient de la nature et des conséquences possibles des changements de l'ECG, des maladies et des troubles sous-jacents qui sont considérés être des facteurs de risque, des interactions médicamenteuses avérées et prévues, des symptômes d'arythmie, des stratégies de gestion du risque et de toute autre information pertinente ayant trait à l'usage de ce médicament.

L'administration de VASOVIST en dose supérieure à 0,03 mmol/kg est déconseillée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines**

Compte tenu de ses propriétés pharmacodynamiques, VASOVIST ne devrait avoir aucun effet sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Comme les autres agents de contraste pour usage i.v., VASOVIST peut entraîner des réactions anaphylactoïdes/d'hypersensibilité ou d'autres réactions idiosyncrasiques caractérisées par des manifestations cardiovasculaires, respiratoires ou cutanées, pouvant être graves et dégénérer en choc. Ces réactions peuvent mettre la vie en danger ou être mortelles.

Si une réaction d'hypersensibilité survient, il faut immédiatement interrompre l'administration de l'agent de contraste et, au besoin, entreprendre un traitement i.v. spécifique. Il est donc conseillé d'administrer le produit de contraste dans un cathéter souple à demeure. Étant donné la possibilité de réaction d'hypersensibilité grave après l'administration i.v. d'un produit de contraste, tout le matériel nécessaire aux soins d'urgence doit être à portée de la main, p. ex., médicaments appropriés, et nécessaire pour intubation endotrachéale et assistance respiratoire.

Comme c'est le cas avec d'autres agents de contraste, des réactions retardées peuvent survenir plusieurs heures ou jours après l'injection de VASOVIST.

Le risque de réaction d'hypersensibilité est accru dans les cas suivants :

- réaction antérieure à un agent de contraste;
- antécédents d'asthme bronchique;
- antécédents de troubles allergiques.

## **Appareil rénal**

Le gadofosvéset étant éliminé de l'organisme surtout par excrétion urinaire, il faut être prudent en présence d'altération de la fonction rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sérieuses mises en garde et précautions – FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE**).

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'insuffisance rénale. Durant une étude clinique, il a été établi que le gadofosvéset peut être extrait efficacement de l'organisme par dialyse à débit élevé. Chez les patients déjà en hémodialyse, il faut envisager de procéder rapidement à l'hémodialyse après l'administration de VASOVIST afin d'accélérer l'élimination du produit de contraste (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations et affections particulières –Patient traité par hémodialyse : et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sérieuses mises en garde et précautions – FIBROSE SYSTÉMIQUE NÉPHROGÉNIQUE**).

- 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 m<sup>2</sup>) 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 ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions et Peau**; et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Reactions indésirables du médicament survenus depuis la commercialisation**.)

## **Fonction sexuelle et reproduction**

On a étudié l'effet du gadofosvéset sur la fertilité en administrant des doses allant jusqu'à 1,5 mmol/kg (8,3 fois la dose recommandée chez l'être humain, compte tenu de la surface corporelle) durant au moins 4 semaines à des rats et 2 semaines à des rates. Aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé. À cette dose, le composé n'a pas eu d'effet sur les premiers stades du développement embryonnaire.



## **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 ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions, Généralités et Appareil rénal**; et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES : Reactions indésirables du médicament survenues depuis la commercialisation**)

## **Populations particulières**

### **Femmes enceintes :**

On n'a aucune expérience d'emploi de VASOVIST chez la femme enceinte. D'après les résultats des études sur les animaux, rien n'indique que VASOVIST comporte un risque de tératogénicité ou d'effet défavorable sur la fertilité et le développement fœtal, périnatal ou postnatal. Il ne faut employer VASOVIST chez la femme enceinte qu'après avoir bien analysé les risques et les avantages.

### **Femmes qui allaitent :**

On ignore si le gadofosvéset trisodique passe dans le lait maternel. Dans le cadre d'une étude sur les animaux, il a été établi que moins de 1 % de la dose administrée de gadofosvéset passe dans le lait. Il ne faut employer VASOVIST chez la mère qui allaite qu'après avoir bien analysé les risques et les avantages. Il faut suspendre l'allaitement durant 24 heures après l'emploi de VASOVIST et jeter le lait sécrété durant cette période.

### **Enfants (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité de VASOVIST n'ont pas été établies chez l'enfant.

### **Personnes âgées (> 65 ans) :**

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques tirées de cinq études cliniques, l'âge du patient est sans portée clinique notable sur le comportement pharmacocinétique du gadofosvéset trisodique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions** et **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE: Populations et affections particulières**).

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Durant les études cliniques sur VASOVIST, on n'a observé aucune tendance particulière qui pourrait témoigner d'une éventuelle interaction entre VASOVIST et les produits utilisés dans le cadre d'épreuves de laboratoire.

En présence de facteurs de risque d'allongement des intervalles QT et QTc, il est recommandé de réaliser un ECG avant l'injection de VASOVIST ainsi que de doser les électrolytes, le calcium et le magnésium.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Au total, 1328 patients dont l'âge moyen s'établissait à 62,7 ans (plage de 18 à 91 ans) ont reçu VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) en doses allant de 0,005 à 0,10 mmol/kg au cours des études cliniques ayant mené à l'autorisation de commercialisation. De ce nombre, 868 (65,4 %) étaient des hommes et 460 (34,6 %), des femmes, et 1055 (79,4 %) étaient des Blancs, 159 (12,0 %), des Hispaniques, 101 (7,6 %), des Noirs, 7 (0,5 %), des Asiatiques et 6 (0,5 %) appartenaient à d'autres races.

Sur les 1328 patients auxquels on a administré VASOVIST durant ces études cliniques, 767, dont 505 (65,8 %) hommes et 262 (34,2 %) femmes, ont reçu la dose recommandée de 0,03 mmol/kg. Les patients avaient en moyenne 64,4 ans (plage de 21 à 91 ans) et 604 (78,7 %) étaient des Blancs, 113 (14,7 %), des Hispaniques, 46 (6,0 %), des Noirs, 1 (0,1 %), des Asiatiques et 3 (0,4 %), des personnes d'autres races.

Sur les 767 patients qui ont reçu la dose de 0,03 mmol/kg, 176 (22,9 %) ont présenté au moins un effet indésirable jugé avoir un lien possible ou probable avec VASOVIST. Au moins un effet indésirable est survenu chez 16 patients (32,7 %) sur les 49 qui ont reçu le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents, survenus chez au moins 1 % des patients qui ont reçu la dose de 0,03 mmol/kg, ont été le prurit (4,4 %), les nausées (3,8 %), la vasodilatation (2,9 %), les paresthésies (2,6 %), les céphalées (2,2 %), la dysgueusie (2,2 %) et la sensation de brûlure (2,0 %). La plupart de ces effets étaient bénins ou modérés. On a rapporté un effet indésirable grave après l'injection de la dose de 0,03 mmol/kg : il s'agissait d'une réaction anaphylactoïde qui s'est résolue dans un délai de cinq minutes.

La plupart des effets indésirables (80 %) sont survenus dans les deux heures suivant l'administration de VASOVIST. Cependant, des réactions retardées peuvent survenir plusieurs heures ou jours après l'injection.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, les fréquences des effets indésirables observées durant leur tenue peuvent ne pas correspondre aux fréquences relevées dans la pratique et ne doivent pas être comparées aux fréquences observées durant les études cliniques portant sur d'autres médicaments. Les renseignements sur les effets indésirables tirés des études cliniques contribuent à cerner les effets indésirables liés à l'emploi de médicaments et à établir des fréquences approximatives.

Avant l'autorisation de commercialisation au Canada, le tableau d'effets indésirables de VASOVIST a été basé sur un ensemble de données d'études cliniques menées chez 1328 patients (ensemble des données cliniques précommercialisation). Après le lancement, des essais cliniques (n > 1800) ont fourni des données supplémentaires (ensemble des données d'essais cliniques multiples).

Tous les effets indésirables observés dans l'ensemble des données cliniques précommercialisation chez au moins 1 % des patients et que le chercheur a jugés avoir un lien possible ou probable avec VASOVIST sont énumérés au [Tableau 1](#).

**Tableau 1. Effets indésirables jugés avoir un lien possible ou probable avec VASOVIST par le chercheur et survenus chez au moins 1 % des participants aux études cliniques<sup>a</sup>**

Structure/effet indésirable	VASOVIST dose de 0,03 mmol/kg (n = 767)	VASOVIST toutes doses confondues (n = 1328)	Placebo (n = 49)
Nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable	176 (22,9 %)	417 (31,4 %)	16 (32,7 %)
<b>Appareil digestif</b>	34 (4,4 %)	79 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Nausées	29 (3,8 %)	61 (4,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Troubles généraux et point d'injection</b>	20 (2,6 %)	56 (4,2 %)	3 (6,1 %)
Sensation de froid	5 (0,7 %)	17 (1,3 %)	0 (0,0 %)
<b>Système nerveux</b>	68 (8,9 %)	198 (15,0 %)	11 (22,4 %)
Paresthésie	20 (2,6 %)	78 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Dysgueusie	17 (2,2 %)	44 (3,3 %)	6 (12,2 %)
Céphalées	17 (2,2 %)	34 (2,6 %)	2 (4,1 %)
Sensation de brûlure	15 (2,0 %)	60 (4,5 %)	0 (0,0 %)
<b>Peau et tissus sous-cutanés</b>	41 (5,3 %)	106 (8,0 %)	1 (2,0 %)
Prurit	34 (4,4 %)	96 (7,2 %)	1 (2,0 %)
<b>Vaisseaux sanguins</b>	24 (3,1 %)	70 (5,3 %)	1 (2,0 %)
Vasodilatation	22 (2,9 %)	65 (4,9 %)	0 (0,0 %)

a Incluant tous les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu la dose de 0,03 mmol/kg ou n'importe laquelle des doses.

Tous les effets indésirables observés dans l'ensemble des données cliniques précommercialisation chez au moins 1 % des patients et que le chercheur a jugés peu probablement liés à l'emploi de VASOVIST sont énumérés au [Tableau 2](#).

**Tableau 2. Effets indésirables jugés peu probablement liés à l'emploi de VASOVIST par le chercheur et survenus chez au moins 1 % des participants aux études cliniques<sup>a</sup>**

Structure/effet indésirable	VASOVIST dose de 0,03 mmol/kg (n = 767)	VASOVIST toutes doses confondues (n = 1328)	Placebo (n = 49)
Nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable	147 (19,2 %)	310 (23,3 %)	12 (24,5 %)
<b>Troubles généraux et point d'injection</b>	37 (4,8 %)	66 (5,0 %)	1 (2,0 %)
Ecchymose au point d'injection	18 (2,3 %)	21 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Lésion, empoisonnement et complications de l'injection</b>	19 (2,5 %)	26 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Ecchymose au point de ponction veineuse	17 (2,2 %)	21 (1,6 %)	0 (0,0 %)
<b>Système nerveux</b>	22 (2,9 %)	61 (4,6 %)	5 (10,2 %)
Céphalées	16 (2,1 %)	44 (3,3 %)	1 (2,0 %)
<b>Vaisseaux sanguins</b>	25 (3,3 %)	35 (2,6 %)	2 (4,1 %)
Hypertension	11 (1,4 %)	15 (1,1 %)	0 (0,0 %)

a Incluant tous les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients ayant reçu la dose de 0,03 mmol/kg ou n'importe laquelle des doses.

### **Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques**

Tous les effets indésirables observés dans l'ensemble des données cliniques précommercialisation chez moins de 1 % des patients et que le chercheur a jugés avoir un lien

possible ou probable avec VASOVIST, à toutes les doses étudiées (de 0,005 à 0,10 mmol/kg), sont énumérés au [Tableau 3](#).

**Tableau 3. Effets indésirables jugés avoir un lien possible ou probable avec VASOVIST par le chercheur et survenus chez moins de 1 % des participants aux études cliniques (N = 1328)**

Structure	Peu fréquent ( $\geq 0,1$ et $< 1$ %)	Rare ( $< 0,1$ %)
Appareil cardiaque	bloc auriculoventriculaire du premier degré, tachycardie	fibrillation auriculaire, bradycardie, flutter, ischémie du myocarde, palpitations
Oreille et labyrinthe	--	otalgie
Œil	larmoiements	sensation anormale dans l'œil, asthénopie
Appareil digestif	malaise abdominal, douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale, gaz, hypoesthésie labiale, haut-le-cœur, ptyalisme, vomissements	dyspepsie, douleur pharyngolaryngée
Troubles généraux et point d'injection	sensation anormale, douleur thoracique, fatigue, douleur à l'aîne; froidure, érythème et douleur au point d'injection; douleurs	sensation d'oppression thoracique, sensation de chaleur; point d'injection : ecchymose, sensation de brûlure, extravasation, hémorragie, inflammation, prurit et thrombose; pyrexie, grands frissons, sensation d'oppression, faiblesse
Système immunitaire	hypersensibilité	--
Infections et infestations	rhinopharyngite	cellulite, infection des voies urinaires
Lésions, empoisonnement et complications de l'injection	--	réaction anaphylactoïde, algo-hallucinose
Paramètres biologiques	anomalies des résultats de laboratoire, anomalies de la fonction hépatique; baisse de l'albuminémie, de l'hémoglobininémie, de la numération érythrocytaire et de la capacité totale de fixation du fer; hausse du taux d'aspartate aminotransférase, du taux sanguin de créatine phosphokinase, de la créatininémie, du taux sanguin de lactate déshydrogénase, du taux des neutrophiles et du nombre de globules blancs; allongement de l'intervalle QT	anomalie de l'ECG, pouls anormal; baisse de la sidérémie, de la phosphatémie, de l'amplitude de l'onde T, de la numération plaquettaire, de la protéinémie totale; sous-décalage du segment ST; hausse du taux d'alanine aminotransférase, du taux sanguin des phosphatases alcalines, de la bilirubinémie, du taux des éosinophiles, de l'indice de distribution érythrocytaire, du taux sérique de ferritine
Métabolisme et nutrition	hyperglycémie, hypocalcémie	diminution de l'appétit, déséquilibre électrolytique, hyperkaliémie, hypernatrémie, hypokaliémie
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et os	crampes musculaires, spasmes musculaires, douleur au cou, douleurs dans les membres	crispation musculaire, sensation de lourdeur
Système nerveux	agueusie, étourdissements (excluant vertiges), hypoesthésie, parosmie, tremblements	contractions musculaires involontaires
Santé mentale	anxiété	rêves anormaux, hallucinations
Appareil rénal et urinaire	glycosurie, hématurie, microalbuminurie	miction impérieuse, douleur rénale, pollakiurie
Appareil reproducteur et seins		douleurs pelviennes
Appareil respiratoire, thorax et médiastin	dyspnée	toux, dépression respiratoire
Peau et tissus sous-cutanés	érythème, augmentation de la transpiration, éruption cutanée, urticaire	moiteur de la peau
Vaisseaux sanguins	hypertension, phlébite	artériosclérose, hypotension

Tous les effets indésirables observés chez moins de 1 % des patients et que le chercheur a jugés peu probablement liés à l'emploi de VASOVIST, à toutes les doses étudiées (de 0,005 à 0,10 mmol/kg), sont énumérés au [Tableau 4](#).

**Tableau 4. Effets indésirables jugés peu probablement liés à l'emploi de VASOVIST par le chercheur et survenus chez moins de 1 % des participants aux études cliniques (N = 1328)**

<b>Structure</b>	<b>Peu fréquent (≥ 0,1 et &lt; 1 %)</b>	<b>Rare (&lt; 0,1 %)</b>
Appareil cardiaque	angine, bradycardie, bloc auriculoventriculaire du premier degré, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie, extrasystoles ventriculaires	aggravation de la coronaropathie, dilatation auriculaire, fibrillation auriculaire, extrasystoles, bloc de branche droit incomplet, ischémie du myocarde, extrasystoles supraventriculaires, bloc trifasciculaire, tachycardie ventriculaire
Oreille et labyrinthe	otalgie	mal des transports, acouphènes
Œil	--	conjonctivite, obstruction du conduit lacrymal, photophobie
Appareil digestif	distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements	malaise abdominal, sensibilité à la palpation de l'abdomen, sécheresse buccale, hémorragie digestive, paresthésie labiale, douleur pharyngolaryngée, rectorragie, mal de dents
Troubles généraux et point d'injection	douleur thoracique, sensation d'oppression et de constriction thoraciques, sensation de froid, fatigue; point d'injection : froidure, érythème, extravasation, douleur; douleurs, pyrexie	sensation anormale, douleur à l'aîne, réaction d'hypersensibilité et œdème au point d'injection; léthargie, insuffisance de plusieurs organes, œdème brachial, sensibilité au toucher, faiblesse
Infections and infestations	cellulite, furoncle, rhino-pharyngite, sinusite, infection des voies respiratoires hautes, infection des voies urinaires	herpès
Lésions, empoisonnement et complications de l'injection	coup de soleil	écorchure, brûlure, lacération, douleur au point de ponction veineuse
Paramètres biologiques	anomalies de l'ECG; hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase et du nombre de globules blancs; leucocyturie	bruit aortique abdominal, anomalies des résultats de laboratoire, pouls anormal, anomalies des urines, acétonurie, souffle cardiaque; baisse de l'hématocrite, de la numération plaquettaire et de la numération érythrocytaire; altération de l'ECG et du segment ST-T, sus-décalage du segment ST; hausse des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase, de la bilirubinémie, de la créatininémie, du taux sanguin d'immunoglobuline E, de la sidérémie, de la triglycéridémie, de la fréquence respiratoire et de la capacité totale de fixation du fer; allongement de l'intervalle QT, cylindres urinaires
Métabolisme et nutrition	hyperglycémie, hyperkaliémie, hypoglycémie	goutte, hypocalcémie, hyponatrémie
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et os	arthralgie, dorsalgie, raideur articulaire, œdème local, crampes musculaires, spasmes musculaires, douleur au cou, douleurs dans les membres	malaise et raideur de l'appareil locomoteur, myalgie, raideur du cou, douleur à la mâchoire
Système nerveux	étourdissements (excluant vertiges), hypoesthésie, paresthésie, syncope	sensation de brûlure, dysgueusie, troubles de l'équilibre, somnolence, syncope vaso-vagale
Santé mentale	anxiété	agitation, claustrophobie, perte de la libido
Appareil rénal et urinaire	dysurie, hématurie, masse rénale	baisse de la diurèse, microalbuminurie, pollakiurie
Appareil reproducteur et seins	--	dysfonction érectile
Appareil respiratoire, thorax et médiastin	dyspnée, congestion pulmonaires, râles, respiration sifflante	douleur à la paroi thoracique, toux, aggravation de la toux, épistaxis, congestion nasale, rhinorrhée
Peau et tissus sous-cutanés	contusion, érythème, ulcère pédiex, augmentation de la transpiration, prurit, éruption	acné, dermatite de contact, sueurs nocturnes, décoloration de la peau

**Tableau 4. Effets indésirables jugés peu probablement liés à l'emploi de VASOVIST par le chercheur et survenus chez moins de 1 % des participants aux études cliniques (N = 1328)**

Structure	Peu fréquent ( $\geq 0,1$ et $< 1$ %)	Rare ( $< 0,1$ %)
	cutanée	
Vaisseaux sanguins	ecchymose, gangrène, hématome, hypotension, cyanose périphérique, ischémie périphérique, trouble vasculaire, vasodilatation	claudication intermittente, pâleur de la peau, phlébite

Comme les autres agents de contraste pour usage i.v., VASOVIST peut entraîner des réactions anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité caractérisées par des manifestations cutanées, respiratoires ou cardiovasculaires pouvant dégénérer en choc (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités**).

Tous les effets indésirables graves observés durant les études cliniques menées avant la commercialisation (N = 1328), pendant lesquelles on a surveillé l'innocuité de l'angiographie par cathéter chez 318 patients, sont énumérés au **Tableau 5**.

**Tableau 5. Effets indésirables graves, répartis selon la dose**

Effet indésirable	Dose (mmol/kg)				Toutes doses confondues (N = 1328)
	< 0,03 (n = 95)	0,03 (n = 767)	0,05 (n = 355)	> 0,05 (n = 111)	
Douleurs thoraciques <sup>a</sup>	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Infarctus du myocarde	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	2 (0,2 %)
Syncope	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	2 (0,2 %)
Réaction anaphylactoïde <sup>a</sup>	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Bruit aortique abdominal	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Artériosclérose <sup>a</sup>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	1 (0,1 %)
Aggravation d'une coronaropathie	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Gangrène	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Hémorragie digestive	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Hyperglycémie	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Hypersensibilité	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Insuffisance de plusieurs organes	1 (1,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1 %)
Infection rétropharyngée	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)	1 (0,1%)

a Événements jugés par le chercheur avoir un lien possible ou probable avec VASOVIST

On a rapporté la survenue de 16 effets indésirables graves chez 13 patients, 3 décès et 3 retraits motivés par des effets indésirables. La mort (due à une insuffisance de plusieurs organes) d'un patient qui avait reçu la dose de 0,005 mmol/kg n'a pas été considérée liée à l'emploi de VASOVIST. Un autre cas de mortalité (due à l'artériosclérose) est survenu après l'injection d'une dose de 0,07 mmol/kg de VASOVIST et a été jugé avoir un lien possible avec cet agent. Dans le troisième cas, la mort (due à une infection rétropharyngée) d'un patient qui avait reçu la dose de 0,05 mmol/kg n'a pas été considérée liée à l'agent de contraste.

Après l'injection de la dose recommandée de 0,03 mmol/kg, on a rapporté 5 effets indésirables graves survenus chez 4 patients, mais aucun cas de mortalité et aucun retrait motivé par les effets indésirables. L'un des effets graves était probablement lié au médicament.

En plus des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques précommercialisation, les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus pendant plusieurs autres essais cliniques (N > 1800); ces effets indésirables ont été jugés liés à l'emploi de VASOVIST par l'investigateur et ont touché moins de 1 % des sujets.

Appareil cardiaque	sur l'ECG : allongement de l'intervalle QT, sous-décalage du segment ST, diminution de l'amplitude de l'onde T
Œil	vision anormale
Appareil digestif	prurit anal
Santé mentale	confusion
Appareil reproducteur et seins	prurit génital, sensation de brûlure génitale
Peau et tissus sous-cutanés	œdème facial
Vaisseaux sanguins	extrémités froides, réaction anaphylactoïde

### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

Durant certaines études, la surveillance de l'innocuité, dont l'analyse de la chimie du sang, des paramètres hématologiques et de la coagulation, a été effectuée jusqu'à 21 jours après l'injection du produit. Aucune tendance d'importance clinique n'a été observée durant cette surveillance prolongée.

Lors de toutes les évaluations menées, on a observé une augmentation du nombre de patients chez qui les valeurs de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire étaient sous les limites inférieures normales. Rien de tel n'a été observé chez les sujets témoins. Une faible hausse passagère du taux de zinc urinaire observée 24 heures après l'injection de VASOVIST n'était plus observable 72 heures après l'injection. Pour plus de détails sur les effets indésirables décelés en laboratoire, consulter le [Tableau 4](#) de la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

### **Reactions indésirables du médicament survenues 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<sup>®</sup>), suivi du gadopentétate de diméglumine (MAGNEVIST<sup>®</sup>) et du gadoversétamide (OPTIMARK<sup>®</sup>). Une FSN est aussi survenue après l'administration séquentielle de gadodiamide et de gadobénate de diméglumine (MULTIHANCE<sup>®</sup>) ou de gadotéridol (PROHANCE<sup>®</sup>). 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 ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions, Généralités, Peau et Appareil rénal.**)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

D'après les résultats des études *in vitro* sur microsomes hépatiques humains, le gadofosvéset trisodique n'inhibe pas les isoenzymes du système du cytochrome P450.

Comme le gadofosvéset trisodique se lie à l'albumine, il peut en théorie interagir avec d'autres médicaments ayant une affinité pour les protéines plasmatiques (p. ex., ibuprofène et warfarine), en concurrençant ces médicaments pour les sites de liaison protéique. Cependant, on a constaté

durant les études *in vitro* d'interactions médicamenteuses (menées sur des préparations de 4,5 % sérum-albumine humaine et de plasma humain) que, employé en concentrations cliniques, le gadofosvéset ne déloge pas la digitoxine, le propranolol et le vérapamil de leurs sites de liaison sur la sérum-albumine humaine.

Durant une étude, le pourcentage de warfarine libre a augmenté significativement en présence de gadofosvéset. Ce résultat inattendu (le gadofosvéset et la warfarine ne se lient pas au même site sur la sérum-albumine humaine) n'a pas été confirmé durant une deuxième étude conçue de la même façon. Dans le cadre d'une étude clinique, il a été établi que VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) ne modifie pas la fraction de warfarine libre dans le plasma.

Au cours d'autres études *in vitro* portant sur des médicaments d'usage courant (diazépam, diclofénac, digitoxine, ibuprofène, kétoprofène, phenprocoumone, piroxicam et warfarine), on n'a observé aucune interaction (déplacement de gadofosvéset de leur site de liaison sur la sérum-albumine humaine) ou une faible interaction (naproxen) en présence de concentrations cliniques.

### Interactions médicament-médicament

On a étudié l'emploi de VASOVIST (0,05 mmol/kg) dans le cadre d'une étude clinique à groupes parallèles dans laquelle un groupe de patients prenait de la warfarine par voie orale (n = 10) et un groupe témoin n'en prenait pas (n = 10). On n'a observé aucune différence significative entre les groupes qui recevaient la warfarine et le placebo quant aux paramètres pharmacocinétiques, dont la liaison aux protéines plasmatiques et le taux de relaxation en fonction du temps écoulé. En comparant les taux plasmatiques des isomères R et S de la warfarine après l'injection de VASOVIST, on n'a relevé aucune altération de la liaison protéique ou de la concentration en isomères de warfarine libres. L'activité anticoagulante de la warfarine (valeur du rapport international normalisé) n'a pas changé après l'injection de VASOVIST. Les résultats de cette étude clinique concordaient avec ceux d'une étude *in vitro* de liaison protéique portant sur la warfarine. Aucune étude pharmacocinétique portant sur VASOVIST et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT n'a été menée. On ne peut pas écarter la possibilité d'une interaction entre ces agents et VASOVIST. Parmi les médicaments qui ont été associés à



un allongement de l'intervalle QT ou QTc ou à une torsade de pointes figurent entre autres les produits de la liste qui suit. Dans certains cas, la classe chimique ou pharmacologique est mentionnée, même si tous les membres de ces classes n'ont pas nécessairement été mis en cause dans l'allongement de l'intervalle QT ou QTc ou la torsade de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., thioridazine, chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol);
- antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- fluoxétine;
- venlafaxine;
- méthadone;
- antibiotiques et analogues de la classe des macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine);
- antibiotiques de la classe des fluoroquinolones (p. ex., moxifloxacine, gatifloxacine);
- pentamidine;
- antipaludéens (p. ex., halofantrine, quinine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- dompéridone;
- antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine (p. ex., dolasétron, ondansétron);
- tacrolimus.

Il faut employer VASOVIST avec prudence avec les médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique, notamment mais pas uniquement les suivants :

- diurétiques de l'anse, thiazidiques et apparentés;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes fortement dosés.

Les listes de médicaments pouvant interagir avec VASOVIST figurant ci-dessus ne sont pas exhaustives. Avant d'administrer VASOVIST à un patient qui prend d'autres médicaments, il convient de consulter les publications scientifiques récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QT ou QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets.

Durant les études cliniques, l'administration d'agents de contraste iodés était interdite durant les 72 heures précédant et les 24 heures suivant l'injection de VASOVIST. De même, l'emploi d'autres agents de contraste contenant du gadolinium était interdit durant les 24 heures précédant et les 24 heures suivant l'injection de VASOVIST. Ces mesures visaient à permettre de caractériser le tableau d'innocuité de VASOVIST. Par conséquent, on n'a pas de données sur l'innocuité de l'administration conjointe de VASOVIST et d'agents de contraste contenant de l'iode ou du gadolinium. Il faut employer VASOVIST avec prudence chez le patient qui a reçu un agent de contraste iodé au cours des 72 heures précédentes ou un agent de contraste contenant du gadolinium au cours des 24 heures précédentes.

Durant une des quatre études cliniques pivots, l'emploi de l'ibuprofène et du naproxen était interdit au cours des quatre heures précédant l'injection de VASOVIST. L'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'était pas limité avant l'emploi de VASOVIST durant les trois autres études. On a dosé la créatinine sérique et l'azote uréique du sang au début de ces études, puis 2, 24 et 72 heures après l'injection de VASOVIST chez les patients (n = 684) qui prenaient simultanément des AINS, et mené des analyses par sous-groupes pour les groupes ayant reçu le placebo et moins de 0,03, 0,03, 0,05 et plus de 0,05 mmol/kg. Aucune variation de la créatininémie et du taux d'azote uréique du sang moyens n'a été observée à l'intérieur de chacun des groupes traités, et on n'a relevé aucune différence entre le groupe témoin et chacun des groupes traités.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune étude portant sur les interactions entre VASOVIST et des aliments n'a été menée.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune étude portant sur les interactions entre VASOVIST et des herbes médicinales n'a été menée.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Durant les études cliniques portant sur VASOVIST, on n'a observé aucune tendance particulière qui pourrait témoigner d'une éventuelle interaction entre VASOVIST et les produits utilisés dans le cadre d'épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations relatives à la posologie**

- Il n'est pas nécessaire de modifier la dose administrée en présence d'insuffisance rénale ou hépatique (classe A ou B de Child-Pugh).
- L'emploi de VASOVIST est déconseillé chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent. On n'a aucune expérience de l'emploi clinique de cet agent chez le patient de moins de 18 ans.

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

La dose recommandée chez l'adulte est de 0,12 mL/kg de poids corporel (équivalent à 0,03 mmol/kg). L'emploi de VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) en dose supérieure à 0,03 mmol/kg est déconseillé.

Il faut administrer VASOVIST par injection i.v. d'un bolus, manuellement ou au moyen d'un dispositif d'injection sous pression, sur une période atteignant 30 secondes, puis rincer la tubulure en y injectant de 25 à 30 mL de soluté physiologique. Le débit d'injection ne doit pas dépasser 1,5 mL/s.

Il faut déterminer la dose et le volume de VASOVIST à administrer en tenant compte de la dose recommandée (0,03 mmol/kg). Le volume de VASOVIST à administrer ne doit pas dépasser la dose calculée.

**Tableau 6. Calcul de la dose de VASOVIST à injecter**

Poids corporel		Dose de 0,03 mmol/kg
Kilogrammes (kg)	Livres (lb)	Volume (mL)
40	88	4,8
50	110	6,0
60	132	7,2
70	154	8,4
80	176	9,6
90	198	10,8
100	220	12,0
110	242	13,2
120	264	14,4
130	286	15,6
140	308	16,8
150	330	18,0
160	352	19,2

### **Administration**

Examiner tout médicament pour usage parentéral avant l'administration afin de vérifier l'absence de toute particule ou de changement de couleur. Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou contient des particules.

Ne pas mélanger d'autre médicament ou de solution nutritive pour usage parentéral à des agents de contraste, ni administrer ces produits dans la même tubulure, à cause du risque d'incompatibilité chimique.

Prélever la quantité nécessaire de VASOVIST au moyen d'une seringue et l'administrer immédiatement en respectant les règles de l'asepsie. Jeter toute portion inutilisée. Ne prélever qu'une dose unique par flacon de VASOVIST. Ne jamais percer le bouchon de caoutchouc plus d'une fois.

### **Synchronisation de l'imagerie :**

L'imagerie dynamique débute immédiatement après l'injection. L'imagerie à l'état d'équilibre peut débiter après l'imagerie dynamique. Durant les études cliniques, l'acquisition des images a débuté dans les 15 minutes suivant l'injection pour se terminer dans un délai d'environ 1 heure après celle-ci.

### **SURDOSAGE**

VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) a été mis à l'essai chez l'être humain en dose atteignant 0,15 mmol/kg (5 fois la dose clinique recommandée) dans le cadre d'une étude de phase I. On ne connaît pas les effets cliniques du surdosage de VASOVIST. En cas de surdosage, le traitement doit viser le soutien de toutes les fonctions vitales et la mise en route rapide d'un traitement symptomatique. La dialyse à débit élevé permet d'extraire efficacement le gadofosvéset de l'organisme (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations et affections particulières – Patient traité par hémodialyse :**).

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) est un complexe stable de gadolinium chélaté par liaison à l'acide diéthylènetriamine pentaacétique (Gd-DTPA) avec substitution d'un groupe diphénylcyclohexylphosphate, indiqué dans le cadre de l'IRM.

Le gadofosvéset se lie de manière réversible à la sérum-albumine humaine. La liaison protéique confère au gadofosvéset une relaxivité T1 jusqu'à dix fois plus grande que celle des chélatés du gadolinium ne se liant pas aux protéines. Chez l'être humain, le gadofosvéset raccourcit substantiellement le temps T1 du sang durant une période pouvant aller jusqu'à quatre heures après l'injection d'un bolus i.v. Sa relaxivité dans le plasma se situe entre 33,4 et 45,7 mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> pour les doses allant jusqu'à 0,05 mmol/kg à 20 MHz. L'acquisition d'images d'ARM à haute résolution des vaisseaux est possible jusqu'à une heure après l'administration de VASOVIST. Il est probable que le gadofosvéset offre une fenêtre d'acquisition d'images des vaisseaux plus large que les agents de contraste contenant du gadolinium sans affinité protéique parce qu'il séjourne plus longtemps dans la circulation sanguine, d'une part, et parce que l'espace vasculaire contient de l'albumine en plus grande concentration que l'espace extravasculaire, d'autre part.

### **Pharmacodynamique**

Après l'administration de doses uniques de 0,01, de 0,025 et de 0,05 mmol/kg de gadofosvéset, on a observé une augmentation significative du taux de relaxation (1/T1) plasmatique à toutes les doses. La courbe de variation ( $\Delta$ ) de 1/T1 observée concordait avec celle des concentrations plasmatiques. Le fait de porter la dose de 0,01 à 0,025 mmol/kg s'est traduit par une multiplication moyenne de la  $\Delta$ 1/T1 par un facteur de 2,3. Cependant, quand la dose est passée de 0,025 à 0,05 mmol/kg, la  $\Delta$ 1/T1 n'a augmenté que par un facteur moyen de 1,5. La moins grande efficacité pharmacodynamique du gadofosvéset à la dose de 0,05 mmol/kg qu'aux deux doses plus faibles mises à l'essai s'explique probablement par une baisse de la liaison aux protéines plasmatiques en présence d'un taux de gadofosvéset plasmatique plus élevé.

On a observé un allongement significatif de l'intervalle QTc (calculé suivant la méthode de Fridericia) 45 minutes après l'injection de doses de 0,03 mmol/kg et de doses supérieures à 0,05 mmol/kg, mais pas après celle de 0,05 mmol/kg de gadofosvéset. Les variations statistiques se sont élevées à 3,6 ms (intervalle de confiance [IC] à 90 % de 2,3 à 4,8) dans le groupe traité à raison de 0,03 mmol/kg (n = 731); à 4,7 ms (IC à 90 % de 0,7 à 8,7) et 2,8 ms (IC à 90 % de -0,2 à 5,8) respectivement dans le groupe témoin (n = 49) et celui qui avait reçu la dose de 0,05 mmol/kg (n = 290). Chez les sujets qui avaient reçu plus de 0,05 mmol/kg (0,07 et 0,10 mmol/kg, n = 111 [regroupés]), l'intervalle QTc de départ s'est allongé de 8,5 ms (IC à 90 % de 6,3 à 10,7) (voir **ESSAIS CLINIQUES**). La portée clinique de ces observations est inconnue.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

La courbe des concentrations plasmatiques du gadofosvéset administré par voie i.v. en fonction du temps écoulé obéit à un modèle ouvert à deux compartiments. Après l'injection i.v. d'une dose de 0,03 mmol/kg, la demi-vie moyenne de la phase de distribution ( $t_{1/2\alpha}$ ) est de 0,48 heure  $\pm$  0,11 et celle de la phase d'élimination ( $t_{1/2\beta}$ ), de 16,3 heures  $\pm$  2,6. La clairance totale moyenne après l'administration d'une dose de 0,03 mmol/kg s'établit à 6,57 ml/h/kg  $\pm$  0,97.

**Tableau 7. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques après l'injection d'une seule dose de 0,03 mmol/kg en bolus à des volontaires sains (n = 10)**

<b>Paramètre</b>	<b>Moyenne (<math>\pm</math> é.-t.)</b>
Cmax (mmol/L)	0,43 (0,043)
Tmax (h)	0,050
ASC(0- $\infty$ ) (mmol·h/L)	4,66 (0,68)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,48 (0,11)
$t_{1/2\beta}$ (h)	16,3 (2,6)
$t_{1/2}$ (term) (h)	18,5 (3,0)
V <sub>éé</sub> (mL/kg)	148 (16)
TSM (h)	22,9 (4,0)
Cl(totale) (mL/h/kg)	6,57 (0,97)
Cl(rénale) (mL/h/kg)	5,51 (0,85)

TSM : temps de séjour moyen.

### **Distribution :**

Après l'injection i.v. d'une dose de 0,03 mmol/kg, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V<sub>éé</sub>) du gadofosvéset est de 148 mL/kg  $\pm$  16, et correspond à peu près au volume de liquide extracellulaire. La liaison aux protéines plasmatiques va de 80 à 87 % durant la période allant jusqu'à 4 heures après l'injection. La liaison protéique du gadofosvéset influe beaucoup sur le comportement pharmacocinétique et les propriétés de VASOVIST relativement à l'IRM.

### **Métabolisme :**

Les résultats de diverses analyses du plasma et des urines indiquent que le gadofosvéset ne subit pas de biotransformation mesurable chez l'être humain et les animaux de laboratoire.

### **Élimination :**

Chez des volontaires sains, le gadofosvéset est éliminé surtout par voie urinaire, car 83,7 % (plage de 79 % à 94 %) de la dose injectée (0,03 mmol/kg) est récupérée dans les urines dans les 14 jours suivant l'injection; 94 % de la quantité récupérée dans les urines l'est au cours des 72 premières heures. La récupération d'une petite partie de la dose de gadofosvéset dans les fèces (4,7 %, plage de 1,1 à 9,3 %) témoigne du rôle mineur de l'excrétion biliaire dans l'élimination du gadofosvéset. La clairance rénale moyenne s'élève à 5,51 mL/h/kg  $\pm$  0,85 après l'administration de 0,03 mmol/kg de gadofosvéset.

## **Populations et affections particulières**

### **Enfants (< 18 ans):**

VASOVIST n'a pas été étudié chez le patient de moins de 18 ans.

### **Personnes âgées (> 65 ans):**

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques tirées de cinq études cliniques (64 sujets, dont 57 < 65 ans et 7 ≥ 65 ans), l'âge du patient est sans portée clinique notable sur le comportement pharmacocinétique du gadofosvéset. La tendance observée était conforme aux différences d'ordre physiologique reconnues entre le sujet adulte (< 65 ans) et la personne âgée (≥ 65 ans) (voir le [Tableau 8](#)).

**Tableau 8. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (% c.v.) après l'injection d'une seule dose de 0,05 mmol/kg de VASOVIST, réparties par sexe et âge**

Paramètre	Homme (n = 46)	Femme (n = 18)	Adulte (< 65 ans) (n = 57)	Aîné (≥ 65 ans) (n = 7)
C <sub>max</sub> (mmol/L)	0,64 (22)	0,69 (18)	0,67 (23)	0,54 (26)
ASC <sub>(0-∞)</sub> (mmol·h/L)	7,19 (16)	6,50 (15)	6,95 (16)	7,39 (14)
t <sub>1/2 (term)</sub> (h)	19,6 (21)	17,3 (18)	18,7 (21)	21,1 (18)
V <sub>éc</sub> (L/kg)	0,169 (8)	0,161 (12)	0,165 (10)	0,176 (9)
CL <sub>(totale)</sub> (mL/h/kg)	7,12 (16)	7,84 (14)	7,37 (16)	6,89 (15)
CL <sub>(rénale)</sub> (mL/h/kg)	5,55 (20)	6,07 (19)	5,72 (20)	5,49 (21)
% excrété dans les urines	76,1 (11)	76,5 (14)	76,0 (12)	77,7 (6)
% excrété dans les fèces	5,45 (47)	6,12 (59)	5,67 (53)	5,48 (38)

c.v. : coefficient de variation

Voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions.**

### **Sexe :**

D'après l'analyse des données pharmacocinétiques tirées de cinq études cliniques (46 hommes et 18 femmes), le fait d'être une femme ou un homme n'entraîne aucune différence notable sur le plan clinique (voir le [Tableau 8](#)).

### **Race :**

L'incidence de l'appartenance raciale sur le comportement pharmacocinétique de VASOVIST n'a pas été étudiée.

### **Insuffisance hépatique :**

Durant une étude clinique, on n'a pas observé de différence significative entre les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et la liaison protéique du gadofosvéset (0,05 mmol/kg par bolus i.v.) chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et les sujets sains d'âge correspondant. L'élimination fécale du gadofosvéset a été légèrement moins importante chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique que chez les sujets sains (2,7 et 4,8 %, respectivement) (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie clinique – Insuffisance hépatique**).

Chez un sujet atteint d'insuffisance hépatique modérée et ayant une albuminémie anormalement basse, la clairance totale et la demi-vie de VASOVIST ont témoigné d'une élimination plus rapide que chez les autres sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée dont l'albuminémie était normale.

### Insuffisance rénale :

L'élimination du gadofosvéset est plus lente en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave. Le V<sub>éc</sub> et la liaison aux protéines plasmatiques ne sont pas touchés par l'insuffisance rénale. En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, l'élimination fécale du gadofosvéset augmente avec la gravité de l'insuffisance.

**Tableau 9. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (% c.v.) après l'injection i.v. d'une seule dose de 0,05 mmol/kg de VASOVIST, suivant l'état de la fonction rénale<sup>a</sup>**

Paramètre	Normale	Insuffisance légère	Insuffisance modérée	Insuffisance grave
C <sub>max</sub> (mmol/L)	0,71 (26)	0,57 (16)	0,61 (26)	0,67 (21)
ASC <sub>(0-∞)</sub> (mmol·h/L)	7,17 (12)	7,70 (29)	13,8 (35)	18,4 (31)
V <sub>éc</sub> (L/kg)	0,16 (10)	0,17 (12)	0,19 (14)	0,18 (11)
T <sub>1/2 (term)</sub> (h)	18,9 (14)	22,5 (39)	49 (52)	69,5 (78)
CL <sub>(r)</sub> (mL/h/kg)	5,3 (17)	5,7 (27)	3,0 (34)	2,2 (38)
% excrété dans les urines	74,2 (12)	80,7 (9)	69,1 (11)	65,8 (12)
% excrété dans les fèces	6,5 (53)	7,8 (34)	8,5 (58)	13,3 (46)

a Classement de la fonction rénale fondé sur la clairance de la créatinine [CL<sub>(cr)</sub>] calculée à partir de la créatininémie de départ suivant la méthode de Cockcroft-Gault : normale : CL<sub>(cr)</sub> > 80 mL/min; insuffisance légère : CL<sub>(cr)</sub> de 51 à 80 mL/min; insuffisance modérée : CL<sub>(cr)</sub> de 30 à 50 mL/min; et insuffisance grave : CL<sub>(cr)</sub> < 30 mL/min.

### Patient traité par hémodialyse :

Le gadofosvéset peut être extrait de l'organisme par hémodialyse. Après l'injection i.v. d'un bolus de 0,05 mmol/kg (1,6 fois la dose clinique) de gadofosvéset à six patients traités par hémodialyse sur membrane à débit élevé, la somme des quantités moyennes de gadofosvéset récupérées durant les trois séances de dialyse réalisées environ 0,5, 48 et 96 heures après l'injection correspondait à 66 % de la dose administrée. À la fin de la troisième séance de dialyse, la concentration plasmatique du gadofosvéset était inférieure à 15 % de la C<sub>max</sub>. À 14 jours, cette concentration était inférieure à moins de 3 % de la C<sub>max</sub>. Durant la dialyse, la demi-vie plasmatique moyenne était de 5 à 6 heures, et la clairance moyenne par dialyse était de 32, de 23 et de 16 mL/h/kg durant les première, deuxième et troisième séances de dialyse, respectivement. La membrane à débit élevé s'étant révélée beaucoup plus efficace qu'une membrane à faible perméabilité, son emploi est recommandé chez le patient qui a besoin d'une dialyse et reçoit VASOVIST (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Sérieuses mises en garde et précautions**; et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie clinique – Patients traités par hémodialyse** :).

### Polymorphisme génétique :

L'incidence du polymorphisme génétique sur le comportement pharmacocinétique de VASOVIST n'a pas été étudiée.

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Conserver VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) est une solution aqueuse limpide, incolore ou jaune pâle, stérile et apyrogène, contenant 244 mg/mL (0,25 mmol/mL) de gadofosvéset trisodique, 268 µg/mL de fosvéset et de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique ont été ajoutés au besoin pour corriger le pH. Exempt d'agent de conservation.

VASOVIST est offert en flacon de 10 mL à usage unique contenant 10 mL de solution ainsi qu'en flacon de 20 mL à usage unique contenant 15 ou 20 mL de solution. Offert en boîtes de 1, de 5 ou de 10 flacons. Jeter toute portion inutilisée.

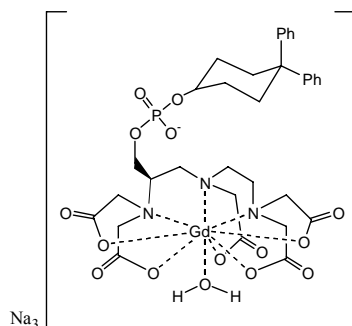


## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

- Dénomination commune : Gadofosvését trisodique (USAN)
- Dénomination chimique : Gadolate(3-), aqua[[[(4R)-4-[bis[(carboxy-*O*)méthyl]amino- $\kappa$ N]-6,9-bis[(carboxy- $\kappa$ O)méthyl]-1-[(4,4-diphénylcyclohexyl)oxy]-1-hydroxy-2-oxa-6,9-diaza-1-phosphaundécane-11-oïque acide- $\kappa$ N6, $\kappa$ N9, $\kappa$ O11] 1-oxidato(6-)]-, trisodique (nom attribué par le CAS)
- Formule moléculaire :  $C_{33}H_{40}GdN_3Na_3O_{15}P$
- Masse moléculaire : 975,88
- Formule développée :



Gadofosveset Trisodium

- Aspect physique : Poudre ou poudre granuleuse blanche à jaune pâle
- Solubilité : Très soluble dans l'eau et insoluble dans les solvants organiques courants
- pH dans l'eau : de 5,4 à 6,9 (à 240 mg/mL)

Autres propriétés :

Propriétés physico-chimiques de VASOVIST	
Propriété	Valeur approximative
Osmolalité à 37 °C	825 mOsmol/kg d'eau
Viscosité à 20 °C	3,0 cP
Densité à 25 °C	1,1224 g/mL

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et plan des essais

On a évalué VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) dans le cadre de quatre études cliniques comparatives de phase III auxquelles ont participé 759 patients. Sur ces 759 patients, 672 ont reçu la dose de 0,03 mmol/kg dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité; ce groupe se composait de 443 hommes et de 229 femmes dont l'âge moyen s'élevait à 65 ans (plage de 21 à 91 ans). La distribution raciale ou ethnique des participants était la suivante : 78 % de Blancs; 6 % de Noirs; 15 % d'Hispaniques; et moins de 1 % de personnes d'autres races ou ethnies. Ces études conçues suivant un plan prospectif visaient à comparer la sensibilité, la spécificité et l'exactitude globale des ARM réalisées avant et après l'injection de VASOVIST, la norme de référence en matière de détection des maladies vasculaires étant l'angiographie par cathéter aux rayons X. Durant ces quatre études pivots, on a injecté VASOVIST en présence de divers troubles vasculaires. Les lits vasculaires représentatifs comprenaient les artères aorto-iliaque et fémorale (études MS-325-12 et MS-325-13), les artères rénales (étude MS-325-14) et les artères pédieuses (étude MS-325-15).

**Tableau 10. Études cliniques portant sur l'emploi de VASOVIST en IRM en vue de détecter les maladies vasculaires : sommaire des caractéristiques démographiques**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée du traitement	Nombre de sujets	Âge moyen en années (plage)	Sexe
MS-325-12	Multicentrique, ouverte	0,03 mmol/kg, bolus i.v., dose unique	268	65,4 (de 33 à 87)	80 F/188 H
MS-325-13	Multicentrique, ouverte	0,03 mmol/kg, bolus i.v., dose unique	175	65,3 (de 29 à 83)	61 F/114 H
MS-325-14	Multicentrique, ouverte	0,03 mmol/kg, bolus i.v., dose unique	136	59,7 (de 21 à 80)	59 F/77 H
MS-325-15	Multicentrique, ouverte, avec répartition aléatoire, comparaison entre deux doses	0,03 ou 0,05 mmol/kg bolus i.v., dose unique	93 87	68,3 (de 43 à 91) 67,4 (de 42 à 88)	29 F/64 H 20 F/67 H

Durant ces quatre études indépendantes, on a examiné les artères de patients atteints de maladies vasculaires présumées ou confirmées. Après le recrutement, on a effectué une angiographie par rayons X (ARX), puis une ARM avant et après l'injection de 0,03 mmol/kg de VASOVIST. Les images d'ARM réalisées durant chaque étude avant et après le rehaussement ont été examinées de façon indépendante par trois radiologues travaillant à l'insu. Deux des radiologues indépendants ont interprété tous les clichés réalisés par ARX, le troisième étant chargé de trancher en cas de désaccord entre les deux premiers afin d'établir une norme de référence. Tous les lecteurs ont interprété dans des conditions d'insu les images de tous les participants selon leur modalité respective. Différents lecteurs travaillant à l'insu ont pris part à chacune des études. L'analyse primaire de l'efficacité portait sur la détermination de la présence ou de l'absence de sténoses cliniquement importantes (obstruction  $\geq 50$  %) dans chaque vaisseau. La possibilité d'interpréter ces images et leur utilité en chirurgie vasculaire ont aussi fait l'objet d'une lecture distincte menée dans des conditions d'insu durant chaque étude.

## Résultats des essais

Durant ces quatre études, les images d'ARM rehaussées par injection de VASOVIST se sont révélées significativement plus révélatrices sur le plan diagnostique que les images non rehaussées. Les résultats de l'analyse primaire des lectures à l'insu sont résumés aux [Tableau 11](#), [Tableau 12](#) et [Tableau 13](#).

**Tableau 11. Exactitude<sup>a</sup> des ARM rehaussées par injection de 0,03 mmol/kg de VASOVIST : sommaire des lectures effectuées à l'insu durant les études de phase III**

Étude/Lecteur	ARM rehaussée par VASOVIST (%)	ARM non rehaussée (%)	Différence (%)
<b>MS-325-12 MOAI (251 patients, 1646 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	83,8	73,2	10,6***
Lecteur B	90,3	82,2	8,1***
Lecteur C	90,3	70,6	19,7***
<b>MS-325-13 MOAI (173 patients, 1164 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	80,3	68,4	11,9***
Lecteur B	83,2	72,7	10,5***
Lecteur C	87,6	74,5	13,1***
<b>MS-325-14 artères rénales (127 patients, 282 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	73,4	44,7	28,7***
Lecteur B	78,7	55,7	23,0***
Lecteur C	79,1	50,7	28,4***
<b>MS-325-15 artères pédieuses (80 patients, 316 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	80,7	63,0	17,7***
Lecteur B	73,4	66,5	7,0
Lecteur C	72,8	59,8	13,0**

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , comparaison de l'amélioration entre images rehaussées et non rehaussées par VASOVIST fondée sur le test McNemar corrigé.

a Exactitude : correspond à la proportion de vaisseaux sténosés et sains correctement reconnus comme tels.  
MOAI : maladie occlusive aorto-iliaque.

**Tableau 12. Sensibilité<sup>a</sup> des ARM rehaussées par injection de 0,03 mmol/kg de VASOVIST : sommaire des lectures effectuées dans des conditions d'insu durant les études de phase III**

Étude/Lecteur	ARM rehaussée par VASOVIST (%)	ARM non rehaussée (%)	Différence (%)
<b>MS-325-12 MOAI (140 patients, 237 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	80,2	62,0	18,1***
Lecteur B	73,0	66,7	6,3
Lecteur C	60,8	41,8	19,0***
<b>MS-325-13 MOAI (85 patients, 146 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	82,9	52,1	30,8***
Lecteur B	84,2	60,3	24,0***
Lecteur C	70,5	48,6	21,9***
<b>MS-325-14 artères rénales (40 patients, 53 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	56,6	30,2	26,4**
Lecteur B	66,0	41,5	24,5**
Lecteur C	64,2	22,6	41,5***

**Tableau 12. Sensibilité<sup>a</sup> des ARM rehaussées par injection de 0,03 mmol/kg de VASOVIST : sommaire des lectures effectuées dans des conditions d'insu durant les études de phase III**

Étude/Lecteur	ARM rehaussée par VASOVIST (%)	ARM non rehaussée (%)	Différence (%)
<b>MS-325-15 artères pédieuses (72 patients, 200 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	93,0	77,0	16,0***
Lecteur B	77,5	86,5	-9,0
Lecteur C	78,5	78,0	0,5

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , comparaison de l'amélioration entre images rehaussées et non rehaussées par VASOVIST fondée sur le test McNemar corrigé.

a Sensibilité : correspond à la proportion de vaisseaux sténosés correctement reconnus comme tels

**Tableau 13. Spécificité<sup>a</sup> des ARM rehaussées par injection de 0,03 mmol/kg de VASOVIST : sommaire des lectures effectuées à l'insu durant les études de phase III**

Étude/Lecteur	ARM rehaussée par VASOVIST (%)	ARM non rehaussée (%)	Différence (%)
<b>MS-325-12 MOAI (250 patients, 1409 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	84,5	75,1	9,4***
Lecteur B	93,2	84,8	8,4***
Lecteur C	95,3	75,4	19,9***
<b>MS-325-13 MOAI (172 patients, 1018 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	80,0	70,7	9,2***
Lecteur B	83,0	74,5	8,5***
Lecteur C	90,1	78,2	11,9***
<b>MS-325-14 artères rénales (116 patients, 229 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	77,3	48,0	29,3***
Lecteur B	81,7	59,0	22,7***
Lecteur C	82,5	57,2	25,3***
<b>MS-325-15 artères pédieuses (53 patients, 116 vaisseaux)</b>			
Lecteur A	59,5	38,8	20,7**
Lecteur B	66,4	31,9	34,5***
Lecteur C	62,9	28,4	34,5***

\*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ , comparaison de l'amélioration entre images rehaussées et non rehaussées par VASOVIST, fondée sur le test McNemar corrigé.

a Spécificité : correspond à la proportion de vaisseaux sains correctement reconnus comme tels.

Durant chacune de ces études, l'exactitude globale des ARM rehaussées par injection de VASOVIST s'est comparée avantageusement à celle des ARX interprétées à l'insu par les deux lecteurs. Les participants à ces études ont reçu VASOVIST par injection automatisée (sous pression; 68 %) ou manuelle (seringue ordinaire; 32 %); les deux modes d'injection se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre et ont offert des tableaux d'innocuité comparables.

**Tableau 14. Sommaire par étude de la correspondance des résultats entre lecteurs d'ARM et lecteurs d'ARX dans le dépistage d'une maladie cliniquement significative pour le groupe ayant reçu la dose de 0,03 mmol/kg de VASOVIST (sujets retenus au début de l'étude)**

Étude (type de maladie)	Lecteur d'ARX 1 vs lecteurs d'ARX 2 (%)	ARM rehaussée vs norme de référence (%)	ARM non rehaussée vs norme de référence (%)
<b>Résultat</b>			
<b>MS-325-12 MOAI</b>			
Sensibilité	71	71	57
Spécificité	93	91	78
Exactitude	90	88	75

**Tableau 14. Sommaire par étude de la correspondance des résultats entre lecteurs d'ARM et lecteurs d'ARX dans le dépistage d'une maladie cliniquement significative pour le groupe ayant reçu la dose de 0,03 mmol/kg de VASOVIST (sujets retenus au début de l'étude)**

Étude (type de maladie) Résultat	Lecteur d'ARX 1 vs lecteurs d'ARX 2 (%)	ARM rehaussée vs norme de référence (%)	ARM non rehaussée vs norme de référence (%)
<b>MS-325-13 MOAI</b>			
Sensibilité	70	79	54
Spécificité	94	84	74
Exactitude	90	84	72
<b>MS-325-14 artères rénales</b>			
Sensibilité	70	62	31
Spécificité	88	81	55
Exactitude	84	77	50
<b>MS-325-15 artères pédieuses</b>			
Sensibilité	81	83	81
Spécificité	79	63	33
Exactitude	80	76	63

Note : Maladie cliniquement significative : obstruction d'au moins 50 % de la lumière vasculaire.

Les lecteurs à l'insu se sont également prononcés sur la possibilité globale d'interpréter les ARM réalisées avant et après l'injection de VASOVIST. Les résultats sont résumés au [Tableau 15](#) sous forme de taux global de vaisseaux illisibles (%) correspondant à la moyenne calculée pour tous les lecteurs interprétant à l'insu une modalité donnée. Dans chaque lit vasculaire, VASOVIST a permis de réduire le nombre de vaisseaux illisibles comparativement aux ARM non rehaussées.

**Tableau 15. Sommaire des vaisseaux illisibles pour les lecteurs à l'insu, par étude (dose de 0,03 mmol/kg de VASOVIST)**

Étude/Lecteur	ARM rehaussée par VASOVIST n (%)	ARM non rehaussée n (%)	ARX n (%)
<b>MS-325-12 MOAI (1409 vaisseaux)</b>			
Moyenne <sup>a</sup>	18 (1,0)	224 (12,8)	139 (7,9)
<b>MS-325-13 MOAI (1206 vaisseaux)</b>			
Moyenne <sup>a</sup>	27 (2,3)	194 (16,1)	34 (2,8)
<b>MS-325-14 artères rénales (de 278 à 298 vaisseaux)<sup>b</sup></b>			
Moyenne <sup>a</sup>	9 (2,9)	94 (33,9)	25 (8,2)
<b>MS-325-15 artères pédieuses (336 vaisseaux)</b>			
Moyenne <sup>a</sup>	4 (1,1)	33 (9,7)	23 (6,7)

Note : « n » désigne le nombre moyen de vaisseaux dont l'interprétation a été impossible, pour tous les lecteurs à l'insu d'une même modalité.

- a ARM : interprétation assurée par trois lecteurs à l'insu; ARX : interprétation assurée par deux lecteurs à l'insu.
- b Durant l'étude des artères rénales, le nombre de vaisseaux pouvait varier selon le lecteur à l'insu. À l'examen des artères rénales accessoires, chaque lecteur à l'insu pouvait compter un nombre d'artères accessoires différent.

Durant chaque étude, deux chirurgiens vasculaires indépendants ont évalué à l'insu les ARX, les ARM réalisées avant et après l'injection de VASOVIST, et les interprétations des radiologues en vue de formuler des recommandations quant à la suite du traitement. Les chirurgiens avaient

pour consigne de prendre en considération tous les patients admissibles à tous les traitements afin de conserver l'insu relativement aux données autres que les données d'imagerie. On a comparé les choix thérapeutiques fondés sur les ARM réalisées avant et après l'injection de VASOVIST à ceux qui étaient fondés sur l'ARX. La correspondance globale entre ces décisions est résumée au [Tableau 16](#). On a observé une correspondance substantiellement plus élevée entre les décisions fondées sur l'ARM rehaussée et l'ARX qu'entre les décisions fondées sur l'ARM non rehaussée et l'ARX.

**Tableau 16. Sommaire par étude de la correspondance quant à la suite du traitement proposée par les chirurgiens vasculaires (dose de 0,03 mmol/kg)**

Étude/Lecteur	Nombre de patients	ARM rehaussée par VASOVIST (%)	ARM non rehaussée (%)	Différence (%)
<b>MS-325-12 MOAI</b>				
Lecteur A	243	84,8	58,0	26,7***
Lecteur B	249	83,5	60,2	23,3***
<b>MS-325-13 MOAI</b>				
Lecteur A	174/171	77,0/71,9	73,0/74,3	4,0/-2,3
Lecteur B	174/171	70,1/76,0	50,6/54,4	19,5***/21,6***
<b>MS-325-14 artères rénales</b>				
Lecteur A	132/131	82,6/92,4	59,2/54,2	33,3***/38,2***
Lecteur B	132/133	87,9/91,0	69,7/75,9	18,2***/15,0***
<b>MS-325-15 artères pédieuses</b>				
Lecteur A	80	68,8	65,0	3,8
Lecteur B	80	82,5	48,8	33,8***

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ , comparaison de l'amélioration entre images rehaussées et non rehaussées par VASOVIST, fondée sur le test McNemar corrigé. Durant les études MS-325-13 et MS-325-14, les chirurgiens vasculaires ont fait leurs choix thérapeutiques pour chaque côté séparément à l'insu, d'où la présence de deux pourcentages par colonne correspondant aux côtés droit et gauche. Durant les études MS-325

12 et MS-325-15, ils ont fait un seul choix thérapeutique par patient. Durant l'étude MS-325-15, on n'a examiné qu'un seul pied.

Le tableau suivant résume les données sur l'intervalle QTc obtenues durant un ECG à 12 dérivations, après correction de l'intervalle QT suivant la méthode de Fridericia.

**Tableau 17. Sommaire des variations de l'intervalle QTc (ms) détectées par ECG à 12 dérivation après l'injection de VASOVIST ou du placebo, chez tous les patients (moyenne et IC à 90 %)**

Dose	Valeur de départ		Variation par rapport au départ après l'injection de VASOVIST ou du placebo					
			45 min après		24 h après		72 h après	
	n	Moyenne (IC à 90 %)	n	Moyenne (IC à 90 %)	n	Moyenne (IC à 90 %)	n	Moyenne (IC à 90 %)
Placebo	49	417,6 (de 412,4 à 422,9)	38	4,7 (de 0,7 à 8,7)	11	-1,0 (de -14,7 à 12,6)	48	-5,4 (de -10,0 à -0,7)
< 0,03 mmol/kg	94	417,7 (de 413,2 à 422,2)	93	-0,1 (de -5,9 à 5,6)	0	--	90	-3,0 (de -5,5 à -0,4)
0,03 mmol/kg	731	399,7 (de 397,9 à 401,5)	702	3,6 (de 2,3 à 4,8)	406	-0,6 (-2,1 à 0,8)	675	-0,4 (de -1,6 à 0,9)
0,05 mmol/kg	290	402,2 (de 399,7 à 404,7)	201	2,8 (de -0,2 à 5,8)	180	-5,0 (de -7,5 à -2,6)	275	-4,2 (de -6,3 à -2,2)
> 0,05 mmol/kg	111	411,6 (de 408,2, à 414,9)	107	8,5 (de 6,3 à 10,7)	1	4,3 (--)	107	-2,1 (de -4,8 à 0,6)
Toutes doses confondues	1226	402,8 (de 401,4 à 404,1)	1103	3,6 (de 2,5 à 4,7)	587	-2,0 (de -3,3 à -0,7)	1147	-1,7 (de -2,6 à -0,7)

a p < 0,05 (test T de Student)

Le tableau ci-dessous résume les variations de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc (calculé suivant la formule de Bazett) par rapport au départ.

**Tableau 18. Sommaire de variations spécifiques de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc (calculé suivant la formule de Bazett) par rapport au départ chez tous les patients**

Catégorie Dose	Temps écoulé après l'injection de VASOVIST ou du placebo							
	45 minutes		24 heures		72 heures			
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)		
<b>Variation de la fréquence cardiaque &gt; 10 %</b>								
Placebo	38	2 (5,3)	11	0 (0,0)	48	13 (27,1)		
0,005 mmol/kg	43	4 (9,3)	0	-	39	0 (0,0)		
0,010 mmol/kg	48	2 (4,2)	0	-	49	9 (18,4)		
0,030 mmol/kg	730	33 (4,5)	434	56 (12,9)	711	85 (12,0)		
0,050 mmol/kg	260	12 (4,6)	194	18 (9,3)	330	49 (14,8)		
0,070 mmol/kg	37	4 (10,8)	1	0 (0,0)	36	5 (13,9)		
0,100 mmol/kg	70	5 (7,1)	0	-	71	12 (16,9)		
<b>Allongement de l'intervalle QTc de 30 à 60 ms</b>								
Placebo	38	1 (2,6)	11	0 (0,0)	48	2 (4,2)		
0,005 mmol/kg	43	1 (2,3)	0	-	39	0 (0,0)		
0,010 mmol/kg	48	1 (2,1)	0	-	49	0 (0,0)		
0,030 mmol/kg	702	39 (5,6)	406	19 (4,7)	675	45 (6,7)		
0,050 mmol/kg	201	9 (4,5)	180	9 (5,0)	275	17 (6,2)		
0,070 mmol/kg	37	1 (2,7)	1	0 (0,0)	36	0 (0,0)		
0,100 mmol/kg	70	7 (10,0)	0	-	71	1 (1,4)		

**Tableau 18. Sommaire de variations spécifiques de la fréquence cardiaque et de l'intervalle QTc (calculé suivant la formule de Bazett) par rapport au départ chez tous les patients**

Catégorie Dose	Temps écoulé après l'injection de VASOVIST ou du placebo					
	45 minutes		24 heures		72 heures	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
<b>Allongement de l'intervalle QTc de plus de 60 ms</b>						
Placebo	38	0 (0,0)	11	1 (9,1)	48	0 (0,0)
0,005 mmol/kg	43	0 (0,0)	0	-	39	0 (0,0)
0,010 mmol/kg	48	0 (0,0)	0	-	49	0 (0,0)
0,030 mmol/kg	702	3 (0,4)	406	5 (1,2)	675	5 (0,7)
0,050 mmol/kg	201	0 (0,0)	180	0 (0,0)	275	1 (0,4)
0,070 mmol/kg	37	0 (0,0)	1	0 (0,0)	36	0 (0,0)
0,100 mmol/kg	70	1 (1,4)	0	-	71	1 (1,4)

Note : N désigne le nombre total de patients de chaque groupe de traitement pour qui on avait des données; n désigne le nombre de patients chez qui la variation a été observée.

À l'évaluation menée 45 minutes après l'injection de VASOVIST ou du placebo, un allongement de 30 à 60 ms de l'intervalle QTc de départ a été observé chez 1 (2,6 %) des 38 patients témoins, 1 (2,3 %) des 43 patients qui avaient reçu la dose de 0,005 mmol/kg, 1 (2,1 %) des 48 patients traités à raison de 0,010 mmol/kg, 39 (5,6 %) des 702 sujets qui avaient reçu la dose de 0,03 mmol/kg, 9 (4,5 %) des 201 patients traités à raison de 0,05 mmol/kg, 1 (2,7 %) des 37 participants qui avaient reçu la dose de 0,07 mmol/kg et 7 (10 %) des 70 patients traités à raison de 0,1 mmol/kg.

Aucun allongement de plus de 60 ms de l'intervalle QTc de départ n'a été observé chez les sujets témoins et les patients traités à raison de 0,005, de 0,01, de 0,05 et de 0,07 mmol/kg, mais un tel allongement a été relevé chez 3 (0,4 %) des 702 sujets qui avaient reçu la dose de 0,03 mmol/kg et 1 (1,4 %) des 70 patients traités à raison de 0,1 mmol/kg, 45 minutes après l'injection de VASOVIST ou du placebo. Le pourcentage de patients chez qui l'intervalle QTc s'est allongé de 30 à 60 ms (10 %) ou de plus de 60 ms (1,4 %) était plus élevé dans le groupe traité à raison de 0,100 mmol/kg que dans les autres groupes. Aucune réaction indésirable cardiovasculaire, incluant des arythmies, liée à l'allongement de l'intervalle QTc n'est survenue chez ces patients.

Les patients dont l'intervalle QTc absolu dépassait 500 ms (réparti par sexe) figurent au [Tableau 19](#). Au début de l'étude, l'intervalle QTc dépassait 500 ms chez 7 des 1226 patients (0,63 %). Il en allait de même chez 10 patients sur 1124 (0,89 %), 1 patient sur 772 (0,13 %) et 8 patients sur 1176 (0,68 %), 45 minutes, 24 heures et durant la période de 72 à 96 heures après l'injection de VASOVIST, respectivement. L'intervalle QTc n'a dépassé 500 ms chez aucun des sujets témoins (36 hommes et 13 femmes).



**Tableau 19. Nombre et pourcentage de patients dont l'intervalle QTc (calculé suivant la formule de Bazett) a dépassé 500 ms, répartis par sexe**

Dose	Valeur de départ		Temps écoulé après l'injection de VASOVIST					
			45 minutes		24 heures		de 72 à 96 heures	
	n	Moyenne (é.-t.)	n	Moyenne (é.-t.)	n	Moyenne (é.-t.)	n	Moyenne (é.-t.)
<b>Hommes</b>								
< 0,03 mmol/kg	71	2 (2,8)	71	3 (4,2)	0		70	1 (1,4)
0,03 mmol/kg	485	3 (0,6)	467	6 (1,3)	266	0 (0,0)	454	1 (0,2)
0,05 mmol/kg	200	1 (0,5)	145	0 (0,0)	127	0 (0,0)	190	0 (0,0)
> 0,05 mmol/kg	80	1 (1,3)	77	1 (1,3)	0		76	1 (1,3)
<b>Femmes</b>								
< 0,03 mmol/kg	23	0 (0,0)	23	0 (0,0)	0		21	0 (0,0)
0,03 mmol/kg	246	0 (0,0)	251	0 (0,0)	150	0 (0,0)	242	2 (0,8)
0,05 mmol/kg	90	0 (0,0)	60	0 (0,0)	57	0 (0,0)	89	1 (1,1)
> 0,05 mmol/kg	31	0 (0,0)	30	0 (0,0)	0		31	0 (0,0)

Chez les patients traités par hémodialyse (n = 6; dose de 0,05 mmol/kg), la variation moyenne de l'intervalle QTc était de 9,1 ms, 45 minutes après l'injection de VASOVIST. D'après les données ECG réunies chez ces patients, l'intervalle QTc s'est allongé de plus de 30 ms chez un patient pour s'établir à 468 ms. On a observé un raccourcissement de l'intervalle QTc de plus de 30 ms chez 3 patients; aucun allongement de plus de 60 ms n'a été observé.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie non clinique

#### *In vitro*

Le mode d'action et l'effet paramagnétique du gadofosvéset trisodique ont été quantifiés dans une solution saline dans un tampon phosphate contenant de la sérum-albumine et du plasma de diverses espèces animales et d'homme exposés à des champs magnétiques de 0,47 et 1,41 T. Le gadofosvéset ne s'est pas lié à d'autres protéines du plasma (p. ex.,  $\alpha_1$ -glycoprotéine acide ou gammaglobulines). Le gadofosvéset se lie surtout au site II du sous-domaine IIIA de la sérum-albumine humaine. La liaison protéique dépend de la concentration en gadofosvéset. À des concentrations plasmatiques cliniques (jusqu'à 2 mM), le gadofosvéset se lie à la sérum-albumine humaine dans une forte proportion (de 75 à 96 %). La liaison à la sérum-albumine de l'être humain et de diverses espèces animales entraîne une augmentation distincte de la relaxivité du gadofosvéset, qui est de 5 à 10 fois plus élevée que celle du gadopentétate, agent de contraste standard sans affinité pour l'albumine.

#### *In vivo*

L'efficacité du gadofosvéset trisodique pour le rehaussement des lits vasculaires et la détection d'anomalies structurelles telles que la sténose a été étudiée chez le lapin (détermination de la dose) et le cochon (sténose de l'artère rénale) par IRM, au moyen d'un appareil produisant un champ de 1 ou 1,5 T et permettant d'illustrer le corps entier, et de séquences d'acquisition standard. Étant donné que le gadofosvéset a une plus grande relaxivité et séjourne dans le sang plus longtemps que les agents de contraste sans affinité pour l'albumine, de faibles doses de

gadofosvéset trisodique ( $\geq 0,025$  mmol/kg) ont suffi à rehausser significativement le contraste pour les gros et petits vaisseaux. L'examen d'un modèle de sténose artérielle rénale réalisé sur cochon a permis de constater que l'ARM rehaussée par le gadofosvéset trisodique se compare à l'ARX quant à la classification des sténoses et est supérieur aux techniques d'ARM non rehaussée actuellement offertes.

Les résultats d'études portant sur l'effet du gadofosvéset trisodique sur le système nerveux central (SNC), sur les fonctions cardiovasculaire, pulmonaire et rénale, sur l'appareil digestif et le système hématologique indiquent que cet agent de contraste est bien toléré et n'exerce que des effets passagers quand il est administré en dose élevée d'au moins 1 mmol/kg :

- SNC : hyperexcitabilité chez la souris, légère dépression respiratoire et baisse de la dose seuil de pentylènetétrazole chez le rat;
- Système cardiovasculaire : baisse de la tension artérielle moyenne, de la résistance périphérique totale et de la résistance vasculaire pulmonaire, et augmentation du débit cardiaque, du débit systolique et de la pression veineuse centrale immédiatement après l'injection, de même que signes isolés d'arythmie observés seulement durant une étude chez le chien, témoignant d'une marge sans effet au moins 10 fois plus élevée que la dose de 0,03 mmol/kg recommandée chez l'être humain (chez le chien,  $C_{max}$  d'environ 3,5 mM après l'injection de 0,3 mmol/kg et de 0,43 mM après celle de la dose recommandée chez l'être humain);
- Fonction rénale (chez le rat) : augmentation de la diurèse et de l'excrétion de sodium et de potassium, baisse de l'excrétion de chlorure;
- Coagulation du sang (chez le rat) : allongement du temps de thrombine et du temps de céphaline activé de 30 et de 10 min, respectivement.

On a évalué le risque d'allongement de l'intervalle QT en réalisant le test d'inhibition des canaux potassiques HERG sur des préparations de muscle papillaire de cobayes isolées et en réalisant un ECG sur des chiens anesthésiés et des singes conscients. L'exposition à 10 mmol/L de gadofosvéset trisodique n'a eu aucun effet sur le courant dépendant des canaux potassiques HERG. La concentration inhibitrice moyenne, de 44,8 mM, est 100 fois plus élevée que la  $C_{max}$  clinique. Dans les préparations de muscle papillaire de cobaye (mises en présence de concentrations atteignant 1 mmol/L), le gadofosvéset n'a pas modifié la repolarisation du potentiel d'action. Durant les deux ECG réalisés *in vivo*, l'emploi de doses atteignant 3 mmol/kg n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT, corrigé ou non.

## **Pharmacologie clinique**

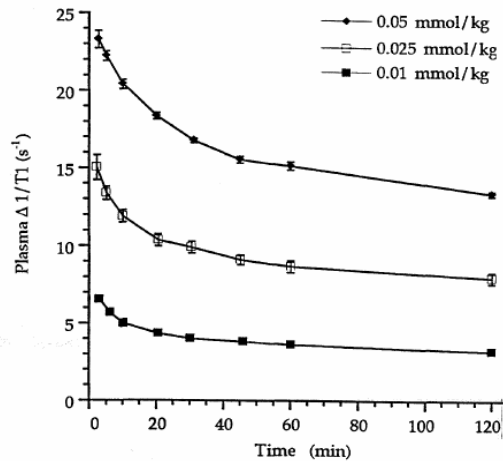
### **Pharmacodynamie**

En raison de sa liaison réversible aux protéines plasmatiques, le gadofosvéset trisodique a un comportement pharmacocinétique qui favorise l'IRM du réseau vasculaire. La liaison aux protéines allonge le temps de séjour du gadofosvéset dans le compartiment vasculaire *in vivo* chez l'animal et chez l'être humain, et, par conséquent, allonge également la période d'acquisition des images.

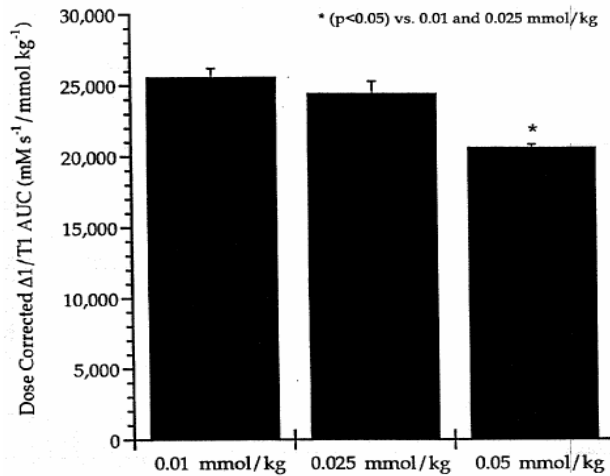
La liaison protéique confère au gadofosvéset trisodique une relaxivité au moins cinq fois plus élevée dans le plasma qu'en solution aqueuse. Au bout d'une heure, le taux de relaxation T1 du

plasma ( $1/T_1$ ) est encore élevé, indiquant que le gadofosvéset exerce un effet de longue durée et permet d'acquérir des images de grande qualité sur une plus longue période que les autres agents de contraste. L'augmentation du taux de relaxation n'est cependant pas proportionnelle à la concentration totale en gadofosvéset trisodique car la fraction liée aux protéines diminue en présence de concentrations plus élevées.

Après l'administration de doses uniques de 0,01, de 0,025 et de 0,05 mmol/kg de gadofosvéset, on a observé une augmentation significative du taux de relaxation  $T_1$  plasmatique ( $1/T_1$ ) à toutes les doses et à toutes les évaluations prévues (voir la Figure 1). La courbe de variation ( $\Delta$ ) de  $1/T_1$  observée concordait avec celle des concentrations plasmatiques. Le fait de porter la dose de 0,01 à 0,025 mmol/kg s'est traduit par une multiplication moyenne de la  $\Delta 1/T_1$  par un facteur de 2,3. Cependant, quand la dose est passée de 0,025 à 0,05 mmol/kg, la  $\Delta 1/T_1$  n'a augmenté que par un facteur moyen de 1,5. Cette situation s'est traduite par une ASC relative à la  $\Delta 1/T_1$  corrigée en fonction de la dose significativement plus petite à la dose de 0,05 mmol/kg qu'aux autres doses plus faibles (voir la Figure 2). La moins grande efficacité pharmacodynamique du gadofosvéset à la dose 0,05 mmol/kg qu'aux deux autres doses plus faibles étudiées s'explique probablement par une baisse de la liaison aux protéines plasmatiques en présence d'un taux de gadofosvéset plasmatique plus élevé.



**Figure 1. Taux de relaxation du plasma en fonction du temps écoulé, suivant la dose de gadofosvéset**



**Figure 2. ASC relative à la  $\Delta 1/T1$  plasmatique, corrigée en fonction de la dose**

À l'analyse de l'efficacité de l'imagerie dans un sous-groupe de patients ayant une faible albuminémie (< 3,3 g/dL) et de patients dont l'albuminémie dépassait la limite normale inférieure ( $\geq 3,3$  g/dL), on n'a relevé aucune différence significative quant à la sensibilité, à la spécificité et à l'exactitude de l'ARM rehaussée par injection de VASOVIST.

## Pharmacocinétique

### *In vitro*

La biotransformation éventuelle du gadofosvéset trisodique a été étudiée dans le cadre d'une étude *in vitro* sur des microsomes humains. Les témoins positif et négatif étaient respectivement la phénacétine (100  $\mu\text{M}$ ) et l'éphédrine (100  $\mu\text{M}$ ). Les concentrations de gadofosvéset trisodique étudiées (0,01, 0,1, 1 et 3,6 mM) correspondaient à environ huit fois la  $C_{\text{max}}$  consécutive à l'injection de la dose clinique de 0,03 mmol/kg. Les résultats indiquent que, à toutes les concentrations, pratiquement 100 % de la dose de départ demeure inchangée 5, 15, 30 et 60 minutes après le début de l'étude; le gadofosvéset trisodique n'est donc pas un substrat pour les enzymes du cytochrome P450.

### *In vivo*

On a étudié le comportement pharmacocinétique d'une large plage de doses (de 0,01 à 0,15 mmol/kg) de gadofosvéset trisodique, correspondant à 0,3 à 5 fois la dose clinique de 0,03 mmol/kg. Aux doses les plus élevées (> 0,05 mmol/kg), le comportement cinétique tend à être moins que proportionnel à la dose. Quand on porte la dose de 0,01 à 0,15 mmol/kg selon les proportions suivantes : 1 : 2,5 : 5 : 7,5 : 10 : 12,5 : 15, l'augmentation de l'ASC<sub>(0-∞)</sub> suit les proportions suivantes : 1 : 2,4 : 3,7 : 4,8 : 5,4 : 6,5 : 6,6. Cette observation concorde avec les caractéristiques connues du gadofosvéset en matière de liaison protéique, puisque la fraction liée aux protéines diminue quand la concentration plasmatique du gadofosvéset dépasse 0,15 mM, de sorte qu'une fraction plus élevée est libre pour excréation par voie rénale. Malgré une évidente tendance à la non-linéarité aux doses plus élevées, les paramètres pharmacocinétiques sont à peu près proportionnels à la dose quand celle-ci est voisine de la dose clinique (0,03 mmol/kg).

**Tableau 20. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques après l'injection i.v. de diverses doses uniques de VASOVIST sur une période de 30 ou 75 secondes à des sujets sains**

Dose (mmol/kg)	Durée de l'injection	C <sub>max</sub> (mmol/L)	ASC (mmol·h/L)	t <sub>1/2α</sub> (h)	t <sub>1/2λz</sub> (h)	V <sub>ée</sub> (L/kg)	Cl <sub>(tot)</sub> (L/h/kg)	Cl <sub>(rén)</sub> (L/h/kg)
Étude MS-325-01A								
0,01	30 s	0,14	1,74	0,320	18,0	0,145	0,0057	0,0048
0,025	30 s	0,35	3,97	0,697	17,4	0,152	0,0064	0,0051
0,05	30 s	0,59	6,62	0,668	16,6	0,174	0,0077	0,0059
Étude MS-325-16								
0,030	1,5 mL/s	0,43	4,66	0,48	18,5	0,148	0,0066	0,0055
Étude MS-325-01C								
0,050	30 s	0,626	6,12	0,354	13,9	0,160	0,0083	0,0061
0,075	30 s	0,821	8,45	0,693	15,0	0,184	0,0090	0,0074
0,075	75 s	0,853	7,81	0,397	13,4	0,179	0,0097	0,0073
0,100	30 s	0,961	9,13	0,560	14,9	0,227	0,0111	0,0093
0,100	75 s	1,03	9,25	0,676	14,7	0,218	0,0109	0,0093
0,125	75 s	1,18	11,0	0,567	14,6	0,229	0,0116	0,0099
0,150	75 s	1,39	11,3	0,701	13,8	0,249	0,0135	0,0109

On s'est appuyé sur une équation bi-exponentielle représentant un modèle ouvert à deux compartiments pour décrire la courbe des concentrations plasmatiques de gadofosvéset trisodique en fonction du temps écoulé. Après l'administration d'une dose de 0,03 mmol/kg, la concentration plasmatique du gadofosvéset décline rapidement durant la phase de distribution (t<sub>1/2α</sub> de 0,48 h ± 11) et plus lentement durant la phase d'élimination (t<sub>1/2β</sub> de 16,3 h ± 2,6). Les concentrations plasmatiques moyennes du gadofosvéset 1, 4 et 24 heures après l'administration s'élèvent respectivement à 56, à 41 et à 14 % de la concentration mesurée 3 minutes après l'injection. La clairance totale moyenne après l'administration d'une dose de 0,03 mmol/kg s'établit à 6,57 mL/h/kg ± 0,97 (autrement dit, environ 7,7 mL/min chez une personne de 70 kg), et le V<sub>ée</sub> de 148 mL/kg ± 16 indique que le gadofosvéset trisodique se distribue dans le liquide extracellulaire.

Le dosage plasmatique et urinaire du gadofosvéset trisodique indique que ce produit n'est pas biotransformé chez l'être humain. L'absence de biotransformation observée durant les études cliniques concorde avec les résultats obtenus sur les animaux de laboratoire et durant les études *in vivo* sur microsomes hépatiques humains. Par conséquent, le gadofosvéset trisodique n'est pas un substrat pour les enzymes du cytochrome P450 hépatique.

En moyenne, le gadofosvéset trisodique se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 80 à 87 % durant la période allant jusqu'à quatre heures après l'injection à une dose de 0,03 mmol/kg. La dépendance de la liaison protéique envers la concentration observée durant les études cliniques concorde avec les résultats des études *in vitro*. Le gadofosvéset se lie remarquablement moins aux protéines plasmatiques quand sa concentration est supérieure à 0,3 mmol/L que lorsqu'elle est qu'inférieure à cette valeur. À mesure que sa concentration plasmatique diminue sous la barre des 0,3 mmol/L, le pourcentage de la dose de gadofosvéset liée aux protéines atteint des valeurs presque asymptotiques d'environ 85 à 90 %. Le rapport entre le pourcentage de liaison protéique et la concentration plasmatique du gadofosvéset trisodique est demeuré constant durant les études cliniques comportant l'emploi de deux doses

(0,03 et 0,05 mmol/kg) chez des volontaires sains, des patients atteints de maladies vasculaires, des sujets recevant de la warfarine, des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et des patients atteints d'insuffisance rénale à divers degrés.

Après l'injection i.v. d'une dose de 0,03 mmol/kg à des sujets sains, le pourcentage moyen de la dose excrétée dans les urines sur une période de 14 jours s'élève à 83,7 % ± 4,2 (plage de 79,0 % à 94,0 %). La quantité de gadofosvéset récupérée dans les urines 24, 48, 72 et 96 heures après l'administration est égale à 61,1 %, à 74,3 %, à 78,8 % et à 80,9 % respectivement de la dose de 0,03 mmol/kg administrée. La récupération de 4,7 % supplémentaires (plage de 1,15 % à 9,3 %) dans les fèces porte la fraction moyenne excrétée à 88,4 % (plage de 81,6 % à 97,8 %) de la dose administrée. La faible proportion de la dose récupérée dans les fèces témoigne du rôle mineur de l'excrétion biliaire dans l'élimination du gadofosvéset.

### ***Insuffisance rénale :***

On a mené une étude ouverte dans un seul centre afin de caractériser le comportement pharmacocinétique du gadofosvéset trisodique en présence d'insuffisance rénale plus ou moins grave. Chaque participant a reçu une dose unique de 0,05 mmol/kg par injection i.v. en bolus. Chez les sujets ayant une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min (fonction rénale normale ou légèrement altérée), les paramètres pharmacocinétiques du gadofosvéset ne différaient que très peu des valeurs obtenues chez les sujets sains. En présence d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min (atteinte rénale modérée ou grave), une tendance manifeste s'est dégagée : les valeurs de l'ASC et de la  $t_{1/2(\text{term})}$  ont augmenté et la clairance totale a baissé à mesure que la fonction rénale déclinait. L'atteinte rénale n'a pas modifié le  $V_{\text{ée}}$  de manière remarquable. La  $Cl_{(\text{rénale})}$  moyenne des sujets légèrement atteints ne différait pas beaucoup des valeurs obtenues chez les sujets sains, mais a diminué de 43 % et de 58 % respectivement en présence d'atteinte rénale modérée et grave (voir le **Tableau 8** de la section **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations et affections particuliers**).

À mesure que l'atteinte rénale s'aggrave, la quantité totale de gadofosvéset récupérée dans les urines sur une période de sept jours semble diminuer légèrement, tandis que l'excrétion fécale du produit augmente légèrement. Cette observation incite à croire que l'élimination hépatique devient plus importante en présence d'insuffisance rénale. Dans l'ensemble, la quantité de gadofosvéset récupérée est demeurée semblable dans tous les groupes.

La fraction de gadofosvéset liée aux protéines étant généralement semblable chez tous les sujets et dans tous les groupes, on peut conclure que la gravité de l'insuffisance rénale n'a pas d'incidence appréciable sur le degré de liaison aux protéines plasmatiques.

### ***Patients traités par hémodialyse :***

On a mené une étude ouverte dans un seul centre afin d'évaluer l'innocuité et le comportement pharmacocinétique de VASOVIST (gadofosvéset trisodique injectable) chez des patients traités par hémodialyse trois fois par semaine. Chaque participant a reçu une dose unique de 0,05 mmol/kg par injection i.v. en bolus avant la première des trois séances d'hémodialyse.

Chez les six patients traités par hémodialyse sur membrane à débit élevé, la concentration plasmatique du gadofosvéset a diminué beaucoup plus rapidement durant la dialyse que pendant

l'intervalle séparant deux séances de dialyse consécutives. On a évalué la demi-vie moyenne du produit à 4,6, à 5,2 et à 5,6 heures, respectivement durant les première, deuxième et troisième séances de dialyse. La clairance moyenne du produit par dialyse s'est établie à 32,0, à 23,2 et à 15,7 mL/h/kg, respectivement durant les première, deuxième et troisième séances. À la fin des première, deuxième et troisième séances de dialyse, on observait des concentrations plasmatiques correspondant à des baisses de 64, de 84 et de 92 % respectivement de la  $C_{max}$  mesurée 3 minutes après l'injection de gadofosvéset. La quantité de gadofosvéset récupérée dans le dialysat à la fin des première, deuxième et troisième séances de dialyse correspondait à 46,8, à 12,9 et à 6,11 % de la dose administrée, respectivement. Globalement, la dialyse a permis de récupérer 68,1 % de la dose administrée (plage de 63,2 % à 76,5 %).

**Tableau 21. Paramètres pharmacocinétiques dans le plasma et le dialysat de patients traités par hémodialyse sur membrane à débit élevé (F-80)**

Paramètre (unités)	Moyenne (é.-t.)	Min/Max
$C_{max}$ (mmol/L)	0,500 (0.114)	0,364/0,618
$T_{max}$ (h)	0,05	0,05
$ASC_{0-t}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	2419 (674)	1641/3267
$ASC_{0-168}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	2051 (439)	1540/2606
$t_{1/2}^{re}$ (1 <sup>e</sup> séance) (h)	4,6 (3,3)	2,3/11,1
$t_{1/2}^{re}$ (2 <sup>e</sup> séance) (h)	5,2 (0,9)	4,1/6,7
$t_{1/2}^{re}$ (3 <sup>e</sup> séance) (h)	5,6 (0,7)	4,6/6,4
$Cl_{(1^{re} \text{ séance})}$ (mL/h/kg)	32,0 (8,1)	22,6/41,3
$Cl_{(2^{e} \text{ séance})}$ (mL/h/kg)	23,2 (11,0)	13,8/37,3
$Cl_{(3^{e} \text{ séance})}$ (mL/h/kg)	15,7 (2,5)	11,8/19,6
Fraction récupérée (1 <sup>re</sup> séance) (%)	46,8 (5,6)	38,7/56,2
Fraction récupérée (2 <sup>e</sup> séance) (%)	12,9 (2,4)	10,3/16,3
Fraction récupérée (3 <sup>e</sup> séance) (%)	6,11 (1,64)	4,58/8,36
Quantité totale récupérée (%)	68,1 (4,8)	63,2/76,5

Chez un sujet traité par hémodialyse sur membrane à faible perméabilité, la clairance du produit par dialyse a été significativement moins élevée (15,4 %). D'après les résultats d'une étude *in vitro*, la membrane à débit élevé est significativement plus efficace dans le retrait du gadofosvéset trisodique de la circulation sanguine. L'emploi d'une membrane à débit élevé est donc recommandé chez le patient traité par dialyse qui reçoit VASOVIST.

La fraction de gadofosvéset liée aux protéines était comparable chez les six patients traités par dialyse sur membrane à débit élevé. En moyenne, elle s'élevait à 60,5 % (plage de 47,8 % à 73,1 %), 3 minutes après l'injection de VASOVIST, et à 80,4 % (plage de 68,3 % à 87,9 %) environ 24 heures après celle-ci. Chez le sujet traité par hémodialyse sur membrane à faible perméabilité, la fraction de gadofosvéset liée allait de 67,3 %, 3 minutes après l'injection, à 83,5 %, 16 heures après la fin de la première séance de dialyse. L'augmentation du pourcentage de liaison dans le temps témoigne du fait que la liaison protéique dépend de la concentration de gadofosvéset.

### **Insuffisance hépatique :**

On a mené une étude ouverte dans un seul centre afin de comparer l'innocuité et le comportement pharmacocinétique de doses uniques de VASOVIST injectées en bolus (0,05 mmol/kg) à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et à des sujets d'âge correspondant ayant une fonction hépatique normale.

**Tableau 22. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques ( $\pm$  é.-t.) chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et des sujets d'âge correspondant ayant une fonction hépatique normale, après l'injection i.v. d'un bolus de 0,05 mmol/kg**

Paramètre (unités)	Insuffisance modérée (n = 8)	Volontaires sains d'âge correspondant (n = 10)
$C_{\max}$ (mmol/L)	0,606 ( $\pm$ 0,116)	0,700 ( $\pm$ 0,076)
$T_{\max}$ (h)	0,050	0,050
ASC <sub>(0-<math>\infty</math>)</sub> (mmol·h/L)	7,06 ( $\pm$ 2,09)	6,85 ( $\pm$ 0,96)
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0,828 <sup>a</sup> ( $\pm$ 0,297)	0,560 ( $\pm$ 0,079)
$t_{1/2\beta}$ (h)	18,6 ( $\pm$ 6,0)	16,1 ( $\pm$ 2,7)
$t_{1/2(\text{term})}$ (h)	20,5 ( $\pm$ 7,3)	18,8 ( $\pm$ 3,2)
$V_{\text{éc}}$ (mL/kg)	172 ( $\pm$ 21)	162 ( $\pm$ 14)
TSM (h)	24,2 ( $\pm$ 8,2)	22,2 ( $\pm$ 3,9)
Cl <sub>(totale)</sub> (mL/h/kg)	8,00 ( $\pm$ 3,81)	7,42 ( $\pm$ 0,93)
Cl <sub>(rénale)</sub> (mL/h/kg)	7,00 ( $\pm$ 4,10)	6,23 ( $\pm$ 1,01)
Élimination urinaire sur 14 jours (%)	82,5 ( $\pm$ 7,6)	83,6 ( $\pm$ 7,3)
Élimination fécale sur 7 jours (%)	2,67 ( $\pm$ 1,88)	4,81 ( $\pm$ 3,12)
Élimination totale sur 14 jours (%)	85,2 ( $\pm$ 7,9)	88,5 ( $\pm$ 6,4)

a À l'exclusion d'un patient chez qui la valeur de ce paramètre s'élevait à 5,92.

On n'a observé aucune différence significative entre les insuffisants hépatiques et les volontaires sains en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques. Dans l'ensemble, les plages des demi-vies terminales ( $t_{1/2(\text{term})}$ ) et des ASC<sub>(0- $\infty$ )</sub> étaient plus étendues chez les insuffisants hépatiques que les sujets sains, probablement à cause de l'hétérogénéité de la fonction hépatique chez les sujets atteints. L'excrétion urinaire moyenne du produit ne différait pas sensiblement entre les deux groupes, mais l'excrétion fécale moyenne était légèrement moins élevée chez les insuffisants hépatiques (2,7 %) que chez les sujets sains (4,8 %). Cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Pour toutes les évaluations menées, la fraction de gadofosvését liée aux protéines plasmatiques était comparable dans les deux groupes.

Chez un des patients atteints d'insuffisance hépatique qui avait une faible albuminémie (valeur de départ de 2,8 g/dL), l'élimination du gadofosvését plasmatique a été beaucoup plus rapide (Cl<sub>(tot)</sub> de 17 mL/h/kg et  $t_{1/2(\text{term})}$  de 8,89 h); cependant, le volume de distribution (197 mL/kg) ne différait pas sensiblement de la moyenne établie pour le groupe. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques observées chez ce patient sont cohérentes avec l'effet reconnu de la liaison protéique sur le comportement pharmacocinétique du gadofosvését. Il se peut que l'élimination du gadofosvését soit plus rapide en présence d'une albuminémie inférieure à la normale.



### **Interactions médicamenteuses :**

On a mené une étude ouverte dans un seul centre afin d'évaluer l'innocuité et le comportement pharmacocinétique de VASOVIST chez les patients atteints d'artériopathie occlusive qui reçoivent de la warfarine. Chaque sujet a reçu une seule injection de 0,05 mmol/kg de VASOVIST en bolus i.v. Les doses de warfarine et leur horaire d'administration étaient adaptés à chaque patient; les doses allaient de 2,5 à 12 mg administrés suivant un horaire variable (de 1 à 4 fois par semaine). Le comportement pharmacocinétique moyen du gadofosvéset trisodique était inchangé chez les sujets qui recevaient de la warfarine par rapport à celui des patients qui n'en recevaient pas.

**Tableau 23. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de VASOVIST (% c.v.) administré seul ou avec de la warfarine**

<b>Paramètre (unités)</b>	<b>VASOVIST seul (n = 10)</b>	<b>VASOVIST et warfarine (n = 10)</b>
C <sub>max</sub> (mmol/L)	0,558 (19)	0,661 (36)
ASC <sub>(0-∞)</sub> (mmol·h/L)	7,42 (23)	7,14 (17)
t <sub>1/2α</sub> (h)	1,72 (65)	0,605 (91)
t <sub>1/2β</sub> (h)	20,9 (37)	18,9 (18)
t <sub>1/2(term)</sub> (h)	22,2 (27)	20,3 (19)
TSM (h)	25,6 (27)	25,5 (19,8)
V <sub>éc</sub> (mL/kg)	172 (9)	179 (10)
Cl <sub>(tot)</sub> (mL/h/kg)	7,07 (23)	7,21 (20)
Cl <sub>(rén)</sub> (mL/h/kg)	5,22 (24)	5,94 (20)
Fraction excrétée dans les urines (%)	73,1 (11)	81,6 (13)
Fraction excrétée dans les fèces (%)	5,49 (28)	4,42 (57)

Le pourcentage de liaison du gadofosvéset trisodique aux protéines n'a pas différé selon que les patients recevaient ou non de la warfarine. Après l'injection de VASOVIST, les fractions libres des isomères R et S de la warfarine allaient respectivement de 0,977 à 1,38 % et de 0,789 à 1,03 %, et se comparaient donc aux fractions rapportées dans la littérature publiée. En comparant le pourcentage de warfarine libre avant et après l'administration de VASOVIST, on a constaté que l'emploi de VASOVIST n'avait aucun effet apparent sur la liaison protéique de la warfarine. L'administration de VASOVIST n'a pas entraîné d'altération de l'activité anticoagulante de la warfarine, activité évaluée par mesure du temps de Quick et exprimée sous forme de rapport international normalisé (RIN). La variation du taux de relaxation plasmatique ( $\Delta I/T1$ ) ne différait pas significativement entre les deux groupes.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité d'une dose unique**

Administré en dose unique par injection i.v., le gadofosvéset trisodique a été toléré sans entraîner la mort jusqu'à une dose de 3,0 mmol/kg (souris), de 1,25 à 3,0 mmol/kg (rat), de 2,0 mmol/kg (lapin) et de 3,0 mmol/kg (singe). Des cas de mortalité sont survenus à partir des doses de 6,0 mmol/kg (souris), de 3,0 mmol/kg (rat) et de 4,0 mmol/kg (lapin). Chez le singe, on n'a pas étudié de dose supérieure à 3,0 mmol/kg car il s'agit déjà d'une dose correspondant à 100 fois la dose clinique chez l'être humain.

Une salivation excessive a été observée chez des singes qui avaient reçu des doses d'au moins 0,75 mmol/kg. Un des cinq rats mâles est mort après avoir reçu 1,25 mmol/kg du ligand (fosvését), dose correspondant à plus de 30 000 fois la dose clinique de ligand. Les signes cliniques observés avant la mort étaient évocateurs d'une réaction idiosyncrasique au ligand.

### **Toxicité de doses multiples**

Des études de toxicité comportant l'administration de doses multiples ont été menées chez des rats et des singes durant une période de deux à quatre semaines. Aucune étude de toxicité chronique n'a été menée car VASOVIST (gadofosvését trisodique injectable) est indiqué dans le cadre d'examens diagnostiques menés habituellement une seule fois, peut-être deux fois en cas d'examen de suivi.

L'observation qui est le plus ressortie durant ces études de toxicité a été la vacuolisation des cellules du tube contourné proximal, qui a également touché d'autres segments des voies urogénitales chez les animaux ayant reçu les plus fortes doses. Cet effet est survenu durant les études de quatre semaines, chez les rats traités à raison de 0,03 mmol/kg et les singes traités à raison de 0,5 mmol/kg. Cependant, la vacuolisation des cellules des tubes rénaux observée à ces doses n'a pas entraîné d'altération de la fonction rénale. L'examen du tissu rénal du rat au microscopique électronique a révélé qu'il s'agissait d'un processus de stockage (dû à la réabsorption du gadofosvését après la filtration glomérulaire) plutôt que d'un effet indésirable. La réversibilité de cet effet a pu être constatée tant chez le rat que le singe. Employé in vitro en concentrations normalement atteintes après son injection en dose clinique de 0,03 mmol/kg, le gadofosvését trisodique ne s'est pas révélé cytotoxique pour les cellules rénales humaines.

Durant les études comportant l'administration de doses multiples, la formation de vacuoles a également été observée dans la vessie et l'urothélium ainsi que dans les macrophages de diverses structures comme les poumons, les ganglions lymphatiques, la rate, la médullo-surrénale et les testicules, généralement à partir des doses plus fortes de 1,0 mmol/kg chez le rat et de 0,5 mmol/kg chez le singe. Chez le rat, la dose de 1,5 mmol/kg a causé une nécrose tubulaire rénale. À la dose de 1,0 mmol/kg, le poids des reins a augmenté. On a observé des effets sur les paramètres érythrocytaires (baisse de la concentration de l'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération érythrocytaire) tant chez le rat ( $\geq 0,01$  mmol/kg) que le singe ( $\geq 0,5$  mmol/kg). Ces effets étaient réversibles et ont complètement disparu après une période de 4 (rats) à 12 (singes) semaines sans traitement. Chez les rats qui avaient reçu la dose de 1,5 mmol/kg, on a observé une diminution de poids qui s'est traduite par une perte de poids chez les rates. Cet effet coïncidait avec de fréquents vomissements à cette dose.

Durant les études comportant l'administration quotidienne de VASOVIST pendant quatre semaines, on a observé une augmentation du taux des granulocytes neutrophiles chez des rats qui avaient reçu une dose de 1,5 mmol/kg et une augmentation du taux des monocytes chez des singes qui avaient reçu une dose de 2,0 mmol/kg.

### **Cancérogénicité**

Comme VASOVIST s'administre par injection unique en bolus i.v. et est rapidement éliminé de l'organisme dans les urines, on n'a pas jugé nécessaire d'évaluer son pouvoir cancérogène dans

le cadre d'études de longue durée sur des animaux.

### **Mutagenicité**

On a évalué le pouvoir mutagène du gadofosvéset trisodique sur divers systèmes appropriés à la détection *in vitro* et *in vivo* de mutations génétiques, chromosomiques et génomiques. Le gadofosvéset trisodique s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène dans le cadre de toutes ces études.

### **Effets toxiques pour la reproduction**

Afin d'évaluer les effets du gadofosvéset trisodique sur la reproduction, on a mené une série exhaustive d'études de toxicité pour la reproduction, y compris une étude de fertilité sur des rats, des études d'embryotoxicité sur des rats et des lapins, et une étude sur le développement périnatal et postnatal de rats.

Les résultats de l'étude de fertilité ne font état d'aucune altération de la fertilité après l'administration de doses de 1,5 mmol/kg par voie i.v. durant la gamétogenèse, la période d'accouplement et le début de la gestation. De plus, aucun effet indésirable n'est survenu au début du développement embryonnaire des petits des animaux traités (génération F1).

On a mené deux études d'embryotoxicité chez le rat et deux autres chez le lapin afin d'évaluer la toxicité du gadofosvéset trisodique sur les parents et les fœtus. Aucun effet lié à l'emploi de ce composé n'a été observé chez les petits des rats qui avaient reçu 0,40 ou 0,45 mmol/kg de gadofosvéset par voie i.v. du 6e au 17e jour après l'accouplement. Chez le lapin, l'administration de 0,2 et 0,8 mmol/kg de gadofosvéset trisodique du 6e au 18e jour après l'accouplement n'a causé aucun effet chez les petits. On n'a observé aucun signe de tératogénicité après l'emploi chez les rates et les lapines de la plus forte dose (2,0 mmol/kg), qui s'est révélée toxique pour les mères. Chez le rat, l'emploi de cette dose a entraîné des manifestations d'embryotoxicité : il s'agissait de variantes et de retard de croissance du squelette. Chez le lapin, des effets embryotoxiques limites (dans la plage des témoins historiques) ont été observés après l'emploi d'une dose de 0,8 mmol/kg durant la première étude, se manifestant par une légère diminution de la viabilité des embryons (augmentation des expulsions d'embryons après l'implantation). Toutefois, le nombre de résorptions hâtives a augmenté significativement et le nombre de fœtus a diminué durant la deuxième étude seulement après l'emploi de la dose de 2,0 mmol/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats ou les lapins, quelle que soit la dose étudiée.

Durant l'étude sur le développement périnatal et postnatal, des rates ont reçu le gadofosvéset par voie i.v. durant la gestation et la lactation. Aucun effet lié à l'emploi de ce composé à la plus forte dose (1,5 mmol/kg) n'a été observé chez les mères durant la gestation, le développement fœtal, la mise bas ou la lactation. De plus, on n'a observé aucun effet sur le développement postnatal des descendants de la première génération, ni la fonction de la reproduction chez les descendants de première et de deuxième générations. À la forte dose de 1,5 mmol/kg, des signes évidents de toxicité tels qu'une pâleur des reins et une hausse significative du poids des reins ont été observés chez les mères. Aucune altération du développement des petits n'accompagnait ces signes.

## **Tolérance locale**

On a mené des études chez le lapin afin d'évaluer la tolérabilité locale du gadofosvéset trisodique administré de la manière prévue, par voie i.v., ainsi que par d'autres voies non indiquées comme les voies paraveineuse, intra-artérielle et intramusculaire.

Administré par voie i.v à raison de 0,5 à 1,0 mL dans la veine de l'oreille congestionnée et non congestionnée, le gadofosvéset trisodique a été bien toléré et son emploi n'a entraîné aucun effet indésirable significatif. L'administration par voie paraveineuse de 0,5 mL de gadofosvéset trisodique a causé une légère irritation de la peau et des tissus sous-cutanés qui s'est révélée un peu plus marquée que chez les animaux témoins. L'administration par voie intra-artérielle d'une dose de 0,5 mL a entraîné un érythème grave mais passager et une enflure modérée autour du point d'injection. Aucune anomalie morphologique liée à l'emploi du gadofosvéset n'était visible à l'œil nu ou décelable à l'examen des tissus. L'administration par voie intramusculaire de 1,0 mL de gadofosvéset trisodique dans le muscle sacrolombaire de lapins a occasionné une irritation locale au point d'injection accompagnée de nécrose focale et de réactions inflammatoires modérées et réversibles.

## **Autres études de toxicité**

On a mené un test de maximisation sur cobayes afin de mettre au jour le potentiel de sensibilisation cutanée (allergie de contact) du gadofosvéset trisodique. De plus, on a évalué l'antigénicité du gadofosvéset trisodique dans le cadre d'un test d'anaphylaxie générale active et d'un test d'anaphylaxie cutanée passive homologue sur cobayes. D'après les résultats, le gadofosvéset trisodique n'est pas pourvu de pouvoir sensibilisant ou antigénique.

Afin d'évaluer l'effet de la vacuolisation sur le fonctionnement des macrophages, on a mené un test immunologique chez des rats qui avaient reçu du gadofosvéset trisodique à plusieurs reprises durant 18 jours. Cette étude comportait deux volets : durant le premier, on a isolé les rates des animaux sacrifiés et mis les cellules spléniques à incuber en présence de globules rouges de mouton (GRM) afin d'évaluer leur capacité à lyser les GRM après l'immunisation des animaux contre ces cellules le 15<sup>e</sup> jour de l'étude. Durant le deuxième volet, on a isolé des macrophages pulmonaires par lavage et évalué leur capacité de phagocytose. L'administration de doses de gadofosvéset trisodique atteignant 2,0 mmol/kg n'a entraîné aucune altération de la capacité des cellules B de la rate à former des plaques. Une faible diminution de la capacité phagocytaire des macrophages pulmonaires isolés a été observée à cette dose.

On a réalisé plusieurs études *in vitro* afin de vérifier si le gadofosvéset trisodique pouvait déclencher la dégranulation mastocytaire (libération d'histamine) ou l'hémolyse (compatibilité avec le sang) et s'il avait des effets toxiques sur les cellules rénales. Aucune libération d'histamine notable n'a été mesurée dans une lignée de mastocytes de rat exposée à une concentration de gadofosvéset trisodique pouvant aller jusqu'à 50 mM. Le gadofosvéset n'a pas déclenché l'hémolyse des cellules sanguines ni la coagulation du plasma même quand il était ajouté en quantité égale au sang ou au plasma. Des manifestations de toxicité ont été observées dans une lignée de cellules du tube contourné proximal humaines uniquement en présence de concentrations de gadofosvéset d'au moins 12,5 mM, qui correspondent à environ 30 fois le taux plasmatique atteint après l'emploi de la dose clinique de 0,03 mmol/kg.

## 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. Caravan P, Cloutier NJ, Greenfield MT, McDermid SA, Dunham SU, Bulte JW, *et al.* The interaction of MS-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *J Am Chem Soc* 2002;124(12):3152-62.
3. Grist TM. Magnetic resonance angiography of renal arterial stenosis. *Coron Artery Dis* 1999;10(3):151-6.
4. Grist TM. MRA of the abdominal aorta and lower extremities. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(1):32-43.
5. Kraitchman DL, Chin BB, Heldman AW, Solaiyappan M, Bluemke DA. MRI detection of myocardial perfusion defects due to coronary artery stenosis with MS-325. *J Magn Reson Imaging* 2002;15(2):149-58.
6. Lahti KM, Lauffer RB, Chan T, Weisskoff RM. Magnetic resonance angiography at 0.3 T using MS-325. *Magma* 2001;12(2-3):88-91.
7. Lauffer RB, Parmelee DJ, Dunham SU, Ouellet HS, Dolan RP, Witte S, *et al.* MS-325: albumin-targeted contrast agent for MR angiography. *Radiology* 1998;207(2):529-38.
8. Li D, Dolan RP, Walovitch RC, Lauffer RB. Three-dimensional MRI of coronary arteries using an intravascular contrast agent. *Magn Reson Med* 1998;39(6):1014-8.
9. Parmelee DJ, Walovitch RC, Ouellet HS, Lauffer RB. Preclinical evaluation of the pharmacokinetics, biodistribution, and elimination of MS-325, a blood pool agent for magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1997;32(12):741-7.
10. Prasad PV, Cannillo J, Chavez DR, Pinchasin ES, Dolan RP, Walovitch R, *et al.* First-pass renal perfusion imaging using MS-325, an albumin-targeted MRI contrast agent. *Invest Radiol* 1999;34(9):566-71.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### VASOVIST®

Gadofosvéset trisodique injectable

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de VASOVIST et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Il ne s'agit que d'un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur VASOVIST. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin.*

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament

VASOVIST est une solution injectable utilisée dans le cadre des examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour aider à détecter les changements dans les vaisseaux sanguins que l'on sait ou que l'on croit anormaux.

#### Effets du médicament

VASOVIST aide à rendre plus visibles les vaisseaux sanguins observés par IRM, ce qui permet au médecin de voir plus facilement les anomalies potentielles.

#### Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

Vous ne devez pas recevoir VASOVIST si vous êtes allergique à n'importe lequel des ingrédients entrant dans la composition de ce produit (voir ci-dessous).

#### Ingrédient médicinal

Gadofosvéset trisodique.

#### Ingrédients non médicinaux

Fosvéset, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour injection.

#### Formes posologiques

VASOVIST est une solution prête à l'emploi pour injection rapide dans une veine. VASOVIST est offert en flacons de verre contenant 244 milligrammes of gadofosvéset trisodique par millilitre de solution.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Sérieuses mises en garde et précautions

- Si vous avez des antécédents d'allergie ou de réaction aux médicaments, on vous mettra en observation pendant au moins une heure après l'administration de VASOVIST.
- Vous aurez besoin de soins médicaux spéciaux si vous faites une réaction de type allergique. Si vous avez des démangeaisons ou l'impression que votre gorge ou votre langue est un peu enflée, dites-le immédiatement à votre médecin, car il pourrait s'agir des premiers signes d'une réaction allergique. Votre médecin surveillera également l'apparition d'autres signes chez vous.
- VASOVIST peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur. Cet effet peut se manifester par une modification de l'électrocardiogramme (ECG). Dans de très rares cas, les médicaments qui ont un effet sur l'ECG peuvent causer des troubles du rythme cardiaque (arythmies ou dysrythmies) pouvant entraîner des évanouissements ou la mort. Ces troubles sont plus probables en présence de facteurs de risque tels qu'une maladie du cœur ou durant l'emploi simultané de certains médicaments qui peuvent interagir avec VASOVIST. Le risque peut être plus grand chez les femmes et les personnes de plus de 65 ans.
- Si vous éprouvez les symptômes d'un éventuel trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (perception que les battements du cœur sont rapides, forts ou irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, consultez un médecin immédiatement.

#### Consultez votre médecin AVANT de recevoir VASOVIST si :

- vous portez un stimulateur cardiaque ou un autre type d'implant ferromagnétique;
- vous êtes enceinte ou pourriez l'être (même si vous n'en êtes pas sûre). Il n'a pas été établi que VASOVIST est sans danger durant la grossesse. Votre médecin en discutera avec vous et décidera si VASOVIST est nécessaire durant l'IRM;
- vous avez des allergies (p. ex., rhume des foins, urticaire) ou faites de l'asthme;
- vous avez déjà eu une réaction à l'injection d'autres produits de contraste;
- vous allaitez;
- vous avez une maladie appelée syndrome du QT long;
- vous avez une maladie du cœur;
- vous avez une fréquence cardiaque basse;
- vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'hémorragie cérébrale;
- vous avez des antécédents de syncope (évanouissements);
- vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque survenue avant l'âge de 50 ans;
- vous avez un déséquilibre électrolytique (p. ex., taux de potassium sanguin bas);
- vous avez un trouble de l'alimentation ou si vous suivez une diète extrême;
- vous avez le diabète, surtout s'il est associé à des troubles nerveux;

- vous avez une maladie rénale.

Le cas échéant, votre médecin décidera si l'examen prévu peut ou non être réalisé.

On n'a pas encore établi si VASOVIST est sûr d'emploi chez les personnes de moins de 18 ans.

### **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.

VASOVIST ne devrait 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 VASOVIST, le médecin surveillera votre état de santé s'il juge que vous êtes exposé à la FSN.

### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Il faut faire preuve de prudence si on administre des agents de contraste à base d'iode ou de gadolinium la veille ou le lendemain de l'emploi de VASOVIST.

Voici une liste de médicaments dont l'emploi en même temps que celui de VASOVIST peut faire augmenter le risque de troubles du rythme cardiaque. Cette liste n'est pas complète. Parlez-en avec votre médecin avant de prendre tout autre médicament alors que vous recevez VASOVIST.

- antiarythmiques (stabilisateurs du rythme cardiaque, comme la quinidine, le procainamide, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, l'ibutilide, le flécaïnide, la propafénone);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol);
- antidépresseurs (p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline, fluoxétine, venlafaxine);

- certains antibiotiques (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tétracycline, moxifloxacine, gatifloxacine, pentamidine);
- antipaludéens (p. ex., halofantrine, quinine);
- antifongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole, amphotéricine B);
- certains antinauséux (p. ex., dolasétron, ondansétron);
- diurétiques (agents qui augmentent le débit d'urine);
- méthadone (agent employé dans le traitement de la dépendance à l'héroïne);
- dompéridone (agent qui aide l'estomac à se vider plus rapidement);
- tacrolimus ou corticostéroïdes fortement dosés (agents qui suppriment le système immunitaire).

### **UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT**

#### **Dose habituelle**

La dose de VASOVIST que vous devriez recevoir dépend de votre poids corporel. Le médecin calculera la dose nécessaire à l'examen.

On vous demandera de vous étendre sur le plateau d'examen de l'appareil d'IRM, puis on vous injectera VASOVIST dans une veine. Le point d'injection habituel est le dos de la main ou l'avant-bras. L'IRM peut commencer immédiatement après l'injection de VASOVIST. Après l'injection, on vous mettra en observation afin de détecter tout effet indésirable immédiat.

#### **Surdosage**

Le surdosage est extrêmement improbable, mais votre médecin saura quoi faire si jamais vous receviez une dose excessive de VASOVIST. L'hémodialyse permet d'éliminer VASOVIST du corps, en cas de nécessité.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

VASOVIST peut causer des effets indésirables. Les effets indésirables les plus souvent rapportés durant les études cliniques qui ont porté sur 1321 patients sont les démangeaisons, les fourmillements ou l'engourdissement des mains ou des pieds, les céphalées, les nausées, une sensation de chaleur (vasodilatation), une sensation de brûlure, l'altération du goût (dysgueusie) et une sensation de froid. Ces effets indésirables peuvent toucher plus d'une personne sur 100.

La plupart de ces effets indésirables ont été légers ou modérés, et la plupart (80 %) sont survenus dans les deux heures suivant l'injection. Des réactions retardées peuvent survenir plusieurs heures ou jours après l'injection.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme ou effet		Consultez votre médecin	
		Seulement en cas d'effet grave	Dans tous les cas
Rare	Réaction de type allergique (anaphylactoïde) (par exemple : réactions cutanées, difficultés à respirer, baisse de la fréquence cardiaque)		✓
Rare	Trouble possible du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations/battements du cœur rapides, forts ou irréguliers, évanouissements ou convulsions)		✓

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous croyez avoir un effet indésirable inattendu après avoir reçu VASOVIST, parlez-en à votre médecin, au radiologue ou à un membre du personnel hospitalier.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conserver VASOVIST à la température ambiante, entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction grave ou inattendue au médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance.

Téléphone sans frais :	866-234-2345
Télécopieur sans frais :	866-678-6789
En ligne :	<a href="http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect">www.healthcanada.gc.ca/medeffect</a>
Courriel :	<a href="mailto:CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca">CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca</a>
Courrier :	Bureau national de Canada Vigilance Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés Direction des produits de santé commercialisés Direction générale des produits de santé et des aliments Santé Canada Pré Tunney, IA : 0701C Ottawa (Ontario) K1A 0K9

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, veuillez communiquer avec votre médecin avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le commanditaire, Bayer Inc., au 1-800-265-7382

Rédaction du feuillet :

Bayer Inc.  
77 Belfield Road  
Toronto (Ontario)  
M9W 1G6  
Canada

Dernière révision : 16 juillet 2008

© 2008, Bayer Inc

® VASOVIST est une marque déposée de Bayer AG, utilisée sous licence par Bayer Inc.